

HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON GLYOXYLOYL-KETENACETALEN

Wolfgang Breugst

1976

HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON

GLYOXYLOYL - KETENACETALEN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

des Fachbereichs Chemie und Pharmazie

der Ludwig - Maximilians - Universität München

vorgelegt von

Wolfgang Breugst

aus Zweibrücken

München 1975



1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Februar 1976

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und
Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München
auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser
Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. H.-D. Stachel meinen
herzlichen Dank aus.

Für ihre Mitarbeit danke ich Frau Stekker und Herrn Dr. Lerche.

INHALTSVERZEICHNIS

=====

Allgemeiner Teil

1.	Einleitung	1
2.	Glyoxyloylketenacetale	2
2.1.	Herstellung und Eigenschaften	2
2.2.	Hydrolyse und Umsetzungen der Hydrolyseprodukte	12
2.3.	Umsetzungen mit Aminen	21
	O,N-Acetale und Aminale	21
	Tricyclische Verbindungen	27
	Tetracyclische Verbindungen	46
2.4.	Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen	52
3.	Verhalten der 3-Indolyl-ketone	60
3.1.	Umsetzungen mit Carbonylreagenzien	60
3.2.	Umsetzungen mit komplexen Hydriden	61
3.3.	Besonderheiten der 3H-1,5-Benzodiazepine	64
	Isomerisierung	65
	Umsetzungen mit Carbonylverbindungen	70
4.	Zusammenfassung	74

<u>Experimenteller Teil</u>	76 - 124
-----------------------------	----------

<u>Literaturverzeichnis</u>	125 - 129
-----------------------------	-----------

1. Indol-3-yl-glyoxylsäurechlorid (4)
2. 1-Methylindol-3-yl-glyoxylsäurechlorid (5)
3. 2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl-glyoxylsäurechlorid (6)
4. Phenylglyoxylsäurechlorid (7)
5. 4,4-Diäthoxy-1-(3-indolyl)-3-buten-1,2-dion (8)
6. 4,4-Diäthoxy-1-(1-methylindol-3-yl)-3-buten-1,2-dion (9)
7. 4,4-Diäthoxy-1-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-buten-1,2-dion (10)
8. 4,4-Diäthoxy-1-phenyl-3-buten-1,2-dion (11)
9. 4-Phenyl-3,4-dioxo-buttersäureäthylester (12)
10. 4-(3-Indolyl)-3,4-dioxo-buttersäureäthylester (13)
11. 4-(2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3,4-dioxo-buttersäureäthylester (15)
12. 1-(1-Methylindol-3-yl)-propan-1,2-dion (16)
13. 2-(1-Methylindol-3-yl)-3-methylchinoxalin (17)
14. 3-Äthoxycarbonylmethyl-2-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-chinoxalin (18)
15. 2-(2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-methylchinoxalin (19)
16. 2-Äthoxy-1-methyl-3-(3-äthoxycarbonylmethyl-5,6-dihydropyrazin-2-yl)-indol (20)
17. 4-Hydroxy-3-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-6-pyridazon (21)
18. 4-Äthoxy-4-amino-1-(1-methylindol-3-yl)-3-buten-1,2-dion (23)
19. 4-Äthoxy-4-amino-1-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-buten-1,2-dion (24)

20. 4-Äthoxy-4-anilino-1-(1-methylindol-3-yl)-3-buten-1,2-dion (25)
21. 4-Äthoxy-4-benzylamino-1-(1-methylindol-3-yl)-3-buten-1,2-dion (26)
22. 4-Äthoxy-4-benzylamino-1-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-buten-1,2-dion (27)
23. 4-Äthoxy-1-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-4-piperidino-3-buten-1,2-dion (29)
24. 4-Äthoxy-4-diäthylamino-1-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-buten-1,2-dion (30)
25. 1-(2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-4,4-dimorpholino-3-buten-1,2-dion (31)
26. 6-Äthoxy-3-phenyl-4-pyridazon (32)
27. 6-Äthoxy-3-(1-methylindol-3-yl)-4-pyridazon (33)
28. 6-Benzylamino-3-(1-methylindol-3-yl)-4-pyridazon (35)
29. 6-Benzylamino-3-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-4-pyridazon (36)
30. (1-Methylindol-3-yl)-(3-äthoxy-1-phenylpyrazol-5-yl)-keton (37)
31. (2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-(3-äthoxy-1-phenylpyrazol-5-yl)-keton (38)
32. 4(6)-Äthoxy-6(4)-benzoyl-2-phenylpyrimidin (39)
33. (1-Methylindol-3-yl)-(6-äthoxy-2-phenylpyrimidin-4-yl)-keton (40)
34. (2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-(6-äthoxy-2-phenylpyrimidin-4-yl)-keton (41)
35. (4-Äthoxy-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-(1-methylindol-3-yl)-keton (42)

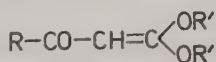
36. (4-Äthoxy-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-keton (43)
37. 1-(2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-(imidazolidin-2-yliden)-propan-1,2-dion (44)
38. (1H-2-Imidazolin-2-yl)-(1-methylindol-3-yl)-keton (45)
39. N,N'-Bis-[1-äthoxy-4-(1-methylindol-3-yl)-3,4-dioxobutenyl]-äthylendiamin (46)
40. 3-(4-Äthoxy-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-8-methylisoxazolo [5,4-b] indol (47)
41. 4-(4-Äthoxy-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-9-methyl-2-phenyl-pyrimido [4,5-b] indol (48)
42. 2-Amino-4-(4-äthoxy-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-9-methyl-pyrimido [4,5-b] indol (49)
43. 2-Amino-4-(6-äthoxy-2-phenylpyrimid-4-yl)-9-methyl-pyrimido [4,5-b] indol (50)
44. 3-Cyano-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyridon (52)
45. 3-Cyano-4-hydroxy-6-(1-methylindol-3-carbonyl)-2-pyridon (53)
46. 3-Äthoxycarbonyl-4-hydroxy-6-(1-methylindol-3-carbonyl)-2-pyridon (54)
47. 6-(2-Äthoxycarbonyl-1-hydroxy-äthen-1-yl)-4-äthoxy-2H-pyran-2-on-3-carbonsäureäthylester (55)
48. 6-(2-Äthoxycarbonyl-1-hydroxy-äthen-1-yl)-4-äthoxy-2-pyridon-3-carbonsäureäthylester (59)
49. (2,3-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl)-(1-methylindolin-3-yl)-keton (62)

50. (2-Äthoxy-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl)-(1-methylindol-3-yl)-keton oder (4-Äthoxy-1H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-(1-methylindol-3-yl)-keton (66)
51. (2-Äthoxy-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl)-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-keton oder (4-Äthoxy-1H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-keton (67)
52. (4-Äthoxy-1H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-2-äthoxy-2-butyl-1-methylindolin-3-yl)-keton (69)
53. (4-Äthoxy-3-dimethylaminomethylen-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-keton (70)

ALLGEMEINER TEIL

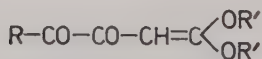
1. Einleitung

Acylketenacetale 1 sind - als Derivate von β -Dicarbonylverbindungen - zur Synthese von Heterocyclen vielseitig verwendbar ^{1,2)}. Die sehr reaktionsfreudigen Substanzen lassen sich auf einfachem Wege aus geeigneten Säurechloriden und überschüssigem Ketenacetal herstellen ³⁻⁵⁾.

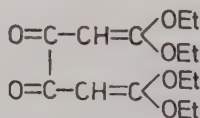


1

Kaum untersucht wurden bisher Verbindungen des Typs 2 mit einer zusätzlichen Carbonylgruppe, die neue Reaktionsmöglichkeiten eröffnen könnten: Glyoxyloyl-ketenacetale könnten als α - oder (derivatisierte) β - und γ -Dicarbonylverbindung reagieren.



2



3

Der unseres Wissens bisher einzig bekannte Vertreter dieses Typs ist Oxalylketendiäthylacetal ⁴⁾ 3. Es handelt sich aber wohl nur formal um ein Glyoxyloylketenacetal, weil jede der beiden Carbonylgruppen einem Acylketenacetal-System angehört. Daher ist es verständlich, wenn 3 bei allen bisher beschriebenen Reaktionen nur β -Dicarbonyl-Charakter zeigt. Es sollten Phenyl- und Indolyl-Verbindungen hergestellt und

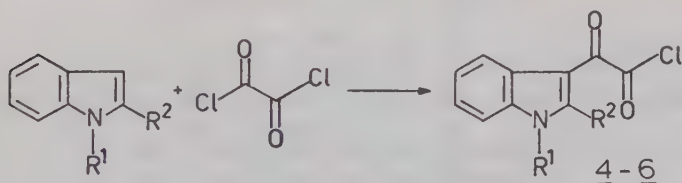
hinsichtlich ihres Reaktionsverhaltens untersucht werden. Die dabei zu erwartenden Indol-Derivate schienen auch im Hinblick auf eine eventuelle pharmakologische Wirkung von Interesse, da eine Reihe von Naturstoffen und Synthetika mit Indolgerüst biologisch stark wirksam sind ⁷⁾, z.B. Rauwolfia- und Secale-Alkaloide (periphere und zentrale Effekte), LSD und Psilocybin (Halluzinogene), Indometacin (antirheumatische Wirkung).

2. Glyoxyloylketenacetale

2.1. Herstellung und Eigenschaften

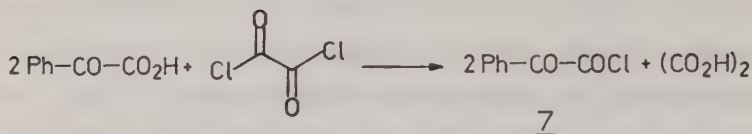
Die in dieser Arbeit beschriebenen Glyoxyloylketenacetale wurden durch Umsetzung der entsprechenden Säurechloride mit Ketenacetal hergestellt ³⁻⁶⁾.

Die Synthese der 3-Indolyl-glyoxylsäurechloride 4 und 5 erfolgte auf bekannte Weise ⁸⁾ durch Umsetzung der Indole mit Oxalylchlorid, analog wurde das bisher nicht beschriebene Säurechlorid 6 hergestellt:

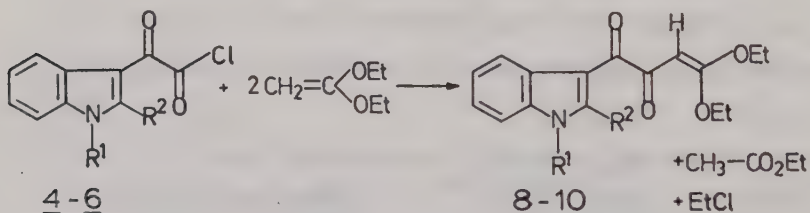


Verb.	R ¹	R ²
4	H	H
5	CH ₃	H
6	CH ₃	OEt

Phenylglyoxylsäurechlorid 7 erhielt man aus der freien Säure ⁹⁾:



Die so gewonnenen Säurechloride ließen sich mit Ketendiäthylacetal zu den Glyoxyloylketenacetalen 8 - 10 umsetzen. Die besten Ausbeuten erhielt man bei kurzzeitigem Erhitzen in überschüssigem Ketenacetal ohne Zusatz einer Hilfsbase; Ketenacetal diente dabei als Reagens, Lösungsmittel und HCl-Fänger.



Verb.	R ¹	R ²	λ _{max} (nm) +)
8	H	H	210, 264, 319
9	CH ₃	H	211, 268, 311
10	CH ₃	OEt	211, 246, 300

+) Sofern nicht anders vermerkt, wurden die UV-Spektren in Äthanol aufgenommen.

8 konnte nur in einer Ausbeute von etwa 2% isoliert werden; die Verbindung war daher nur für spektroskopische Untersuchungen zugänglich.

9 und 10 fielen dagegen in guten Ausbeuten kristallin und weitgehend rein aus dem Reaktionsansatz aus.

Daß die Umsetzungen in der erwarteten Weise erfolgt waren, zeigten die Analysen sowie die schwach positiven Reaktionen mit Eisen(III)chlorid, die auf eine teilweise Hydrolyse zum β,γ -Diketocarbonester zurückzuführen sind.

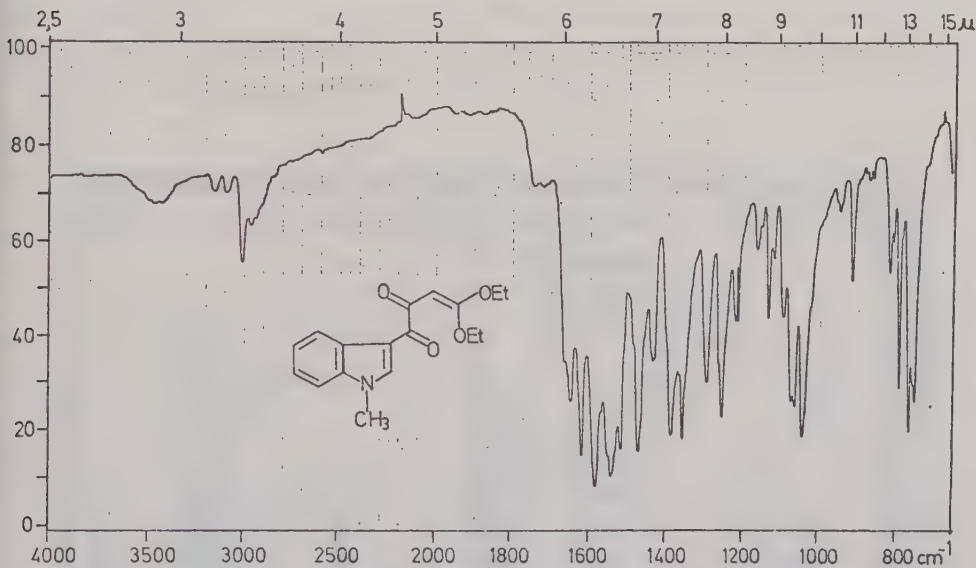


Abb.1: IR-Spektrum von 9 in KBr

Im IR-Spektrum zeigen 9 (Abb.1) und 10 die für Acylketen-acetale typischen Banden ^{1,3)} um 1650 und 1550 cm^{-1} . Die Ab-

sorption der zusätzlichen Ketogruppe erscheint um 1600 cm^{-1} , wie dies bei 3-Acylindolen und Indol-3-aldehyd als vinylogenen Amiden üblich ist ¹⁰⁻¹⁴).

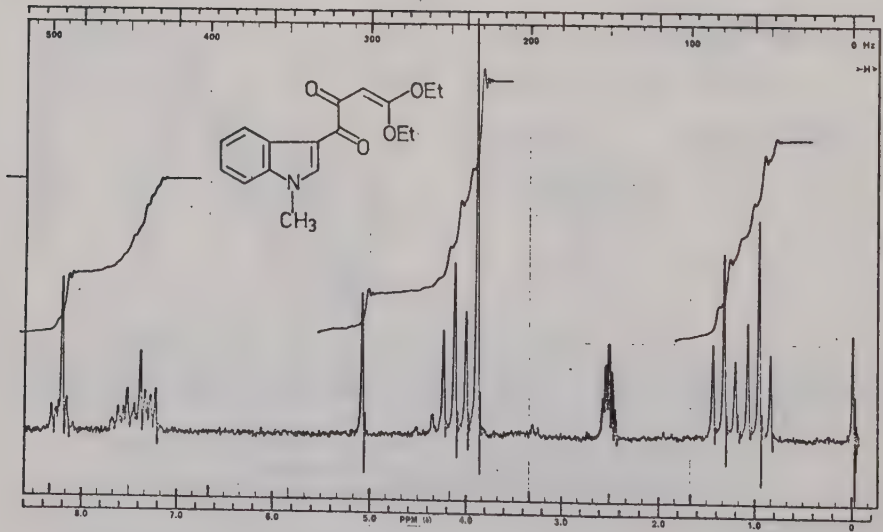
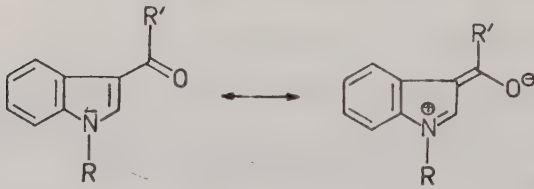
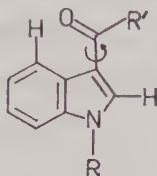


Abb.2: NMR-Spektrum von 9 in DMSO-d₆

Das NMR-Spektrum von 9 (Abb.2) zeigt die für sonst unsubstituierte 3-Acyldindole typische paramagnetische Verschiebung der Absorption von zwei Ringprotonen ¹⁵⁻¹⁷).



Infolge der entschirmenden Wirkung der Carbonylgruppe erscheinen die Signale für H₄ und H₂ als Multipllett bei δ 8,2; der Signalabstand zu den restlichen aromatischen Protonen beträgt 0,75 ppm ^{15,18}).

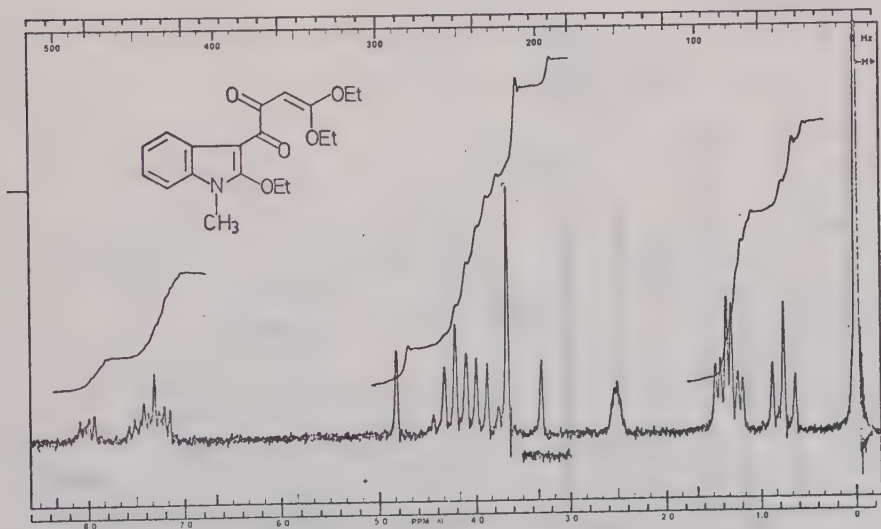


Abb.3: NMR-Spektrum von 10 in DMSO-d₆

Die beiden Äthoxylgruppen treten als ein Quartett und verdoppeltes Triplet in Erscheinung. Die Nichtäquivalenz^{20,21)} ist durch den Anisotropieeffekt der Carbonylgruppe bedingt, der sich nur auf eine Methylgruppe auswirkt.

Dem gleichen Effekt unterliegt bei dem Glyoxyloylketenacetal 10 (Abb.3) die zusätzliche ringständige Äthoxylgruppe; ihre Signale treten daher bei nahezu gleicher Feldstärke auf (Differenz 4 Hz).

Die Massenspektren zeigen als Basispeak das Indol-CO-Fragment der Masse 158 für die in 2-Stellung unsubstituierten Indolverbindungen, bzw. der Masse 202 für die 2-Äthoxyindol-Verbindungen. Als Beispiel wird das Zerfallschema von 9 angegeben.

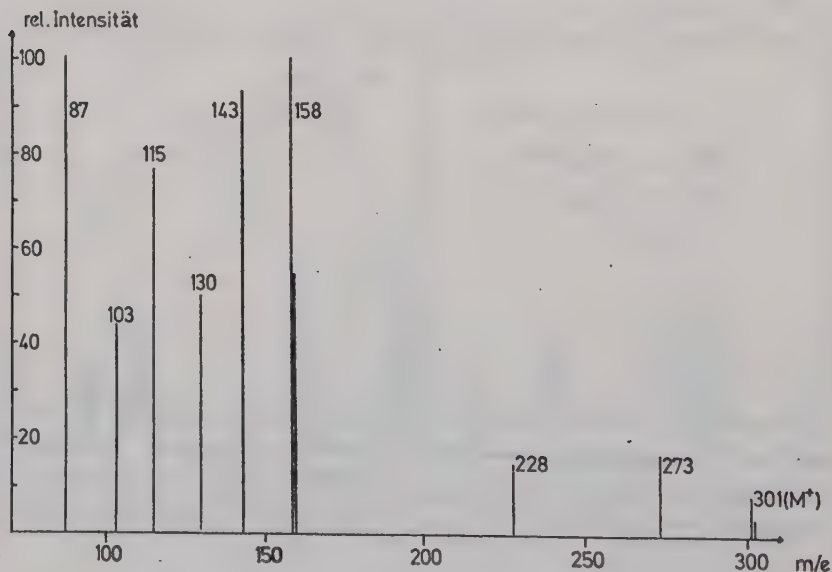
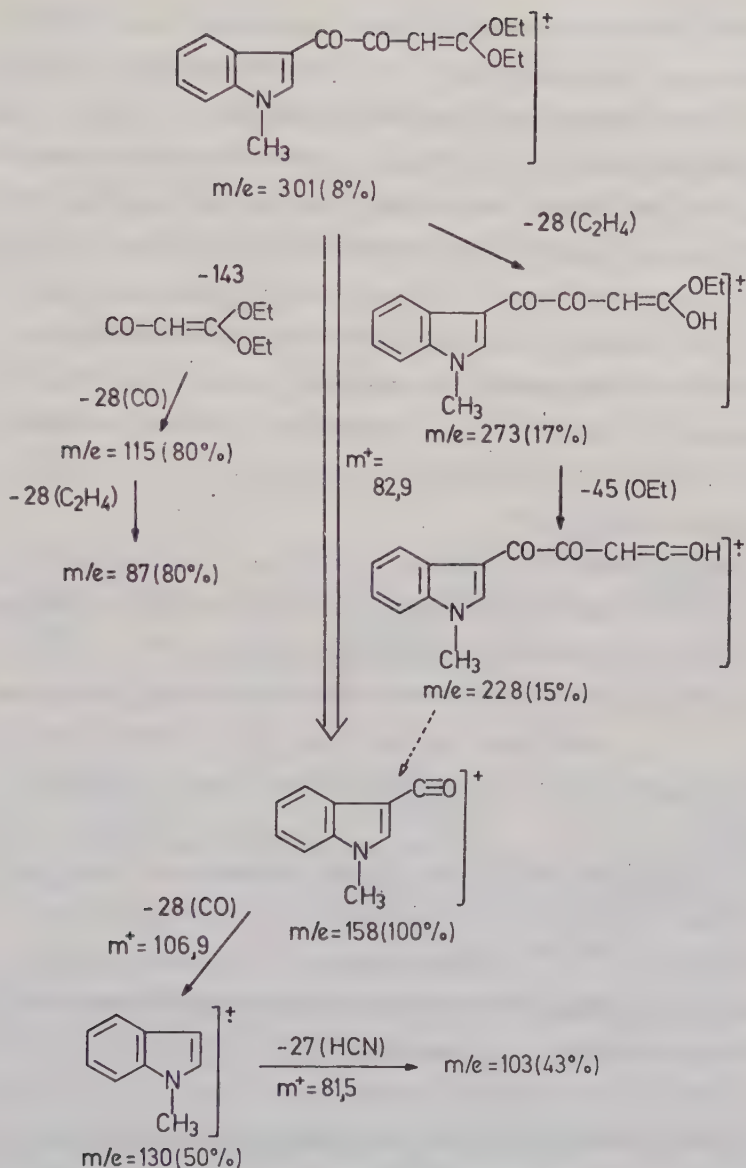


Abb.4: Strichspektrum von 9



Als Hauptreaktion zerfällt 9 unter Abspaltung eines Bruchstückes der Massenzahl (MZ) 143 in das Acylkation $C_{10}H_8NO^+$ (MZ = 158), belegt durch das Übergangssignal $m^x = 82,9$. Das gleiche Acylkation entsteht aus 9 durch schrittweise Abspaltung von Äthylen und Äthoxyl sowie weitere Spaltung des entstandenen Bruchstückes. Es folgt CO-Eliminierung zu dem Indolkation (MZ = 130), die durch das Übergangssignal bei $m^x = 107$ bewiesen wird. Dieses Indolkation zerfällt unter Methylabspaltung oder HCN-Eliminierung in die typischen Indolbruchstücke. Die Fragmente der MZ 115 und 87 entstehen wahrscheinlich durch Abspaltung von CO und Äthylen aus dem Bruchstück der MZ 143.

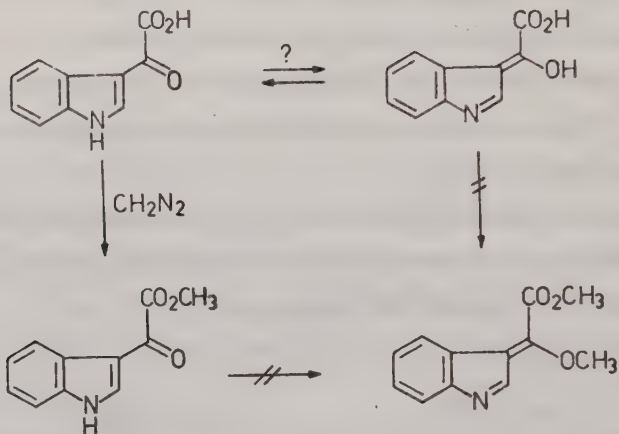
Es wurde festgestellt, daß alle in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen mit einer am Indolring 3-ständigen Acylgruppe im Massenspektrum die Fragmente der Masse 158 und 130 bzw. 202 und 174 bei den Äthoxyindol-Verbindungen enthalten.

Somit kann das Auftreten dieser Bruchstücke als Nachweis der Struktur eines 3-Acylindols herangezogen werden.

Das UV-Spektrum von 9 zeigt Extinktionsmaxima bei 268 und 311 nm. In äthanolischer Kalilauge war eine hypsochrome Verschiebung ^{67,68)} beider Maxima um 6 nm, verbunden mit einer geringfügigen Absorptionsverminderung des längerwelligeren Maximums zu beobachten.

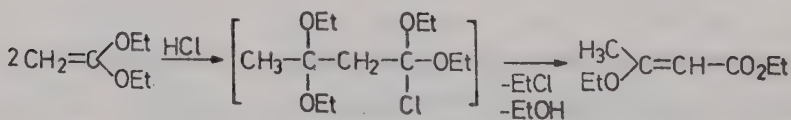
Wie oben erwähnt, wurde das Glyoxyloylketenacetal 8 trotz Variation der Versuchsbedingungen nur in sehr schlechten Ausbeuten isoliert. Dies ist nicht nur durch die leicht ein-

Säure oder des Esters mit Diazomethan ließ sich ein Enol-
anteil nachweisen.



Danach scheint nun folgender Reaktionsverlauf am wahrschein-
lichsten:

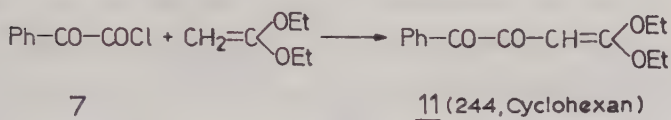
Chlorwasserstoff, der bei der Umsetzung des Säurechlorids
mit Ketenacetal entsteht, reagiert z.T. mit zwei Molekülen
Ketenacetal unter Alkylhalogenid- und Äthanolabspaltung zu
O-Äthylacetessigsäureäthylester ¹⁹⁾ weiter:



Dafür spricht, daß bei Zugabe von Triäthylamin kein Indol-
glyoxylsäureäthylester entstand. Allerdings konnte unter

diesen Reaktionsbedingungen chromatographisch auch kein Glyoxyloylketenacetal 8 nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu dieser Reaktion verlief die Umsetzung von Phenylglyoxylsäurechlorid 7 mit Ketenacetal glatt; Phenylglyoxyloylketendiäthylacetal 11 ist eine sehr hydrolyseempfindliche, niedrig schmelzende und schwer kristallisierbare Verbindung.

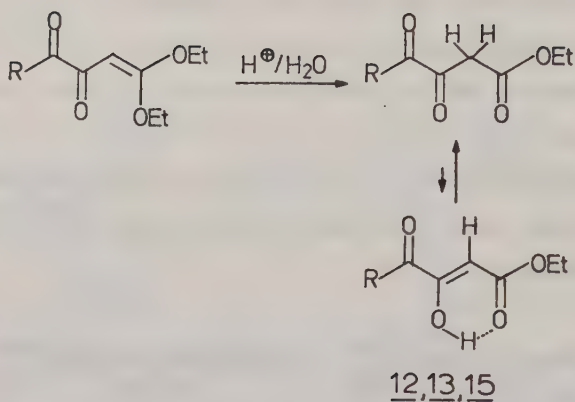


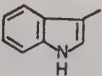
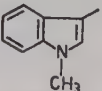
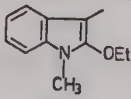
Im IR-Spektrum von 11 treten Banden bei 1680 (Ph-CO), 1650 (Acylketenacetal), 1600 (Ph-) und 1550 (Acylketenacetal) cm^{-1} auf. Eine zusätzliche Absorption bei 1740 cm^{-1} dürfte auf teilweise Hydrolyse von 11 zu einem β, γ -Diketoester zurückgehen.

Diese Hydrolyse ist sicherlich auch für die intensive Eisen(III)-chlorid-Reaktion der Verbindung in Methanol verantwortlich.

2.2. Hydrolyse

Beim Stehenlassen an der Luft oder beim Behandeln mit Salzsäure hydrolysieren die Glyoxyloylketenacetale; aus 11, 8 und 10 wurden die entsprechenden β, γ -Diketoester 12, 13 und 15 isoliert.



Verb.	R	λ_{max} (nm)
12	Ph	200, 243, 278
13		210, 264, 324
14		nicht isoliert
15		245, 264, 311

Bemerkenswert ist, daß bei der sauren Hydrolyse von 10 die ringständige Äthoxylgruppe erhalten bleibt, obwohl sie formal einem Acylketen-O,N-acetal-System angehört, das eben-

falls hydrolysieren kann.

Alle Verbindungen geben positive Eisen(III)chlorid-Reaktion: bei den Indolderivaten ist die Enolisierung jedoch so gering, daß sie in den Spektren nicht nachweisbar ist.

Die IR-Spektren zeigen im Doppelbindungsereich neben den Aromatenbanden die Esterabsorption zwischen 1715 und 1740 cm^{-1} und eine Bande bei 1710 cm^{-1} für die Ketocarbonylgruppe. Bei 13 (Abb.5) und 15 wurden keine OH-Banden gefunden. Bei Verbindung 13 ist die NH-Absorption gegenüber dem Grundkörper Indol um 150 cm^{-1} zu kleinerer Wellenzahl (nach 3240 cm^{-1}) verschoben. Diese Erscheinung ist wiederum für 3-Acylindole typisch und kann auf die bereits erwähnte Resonanzstruktur zurückgeführt werden.

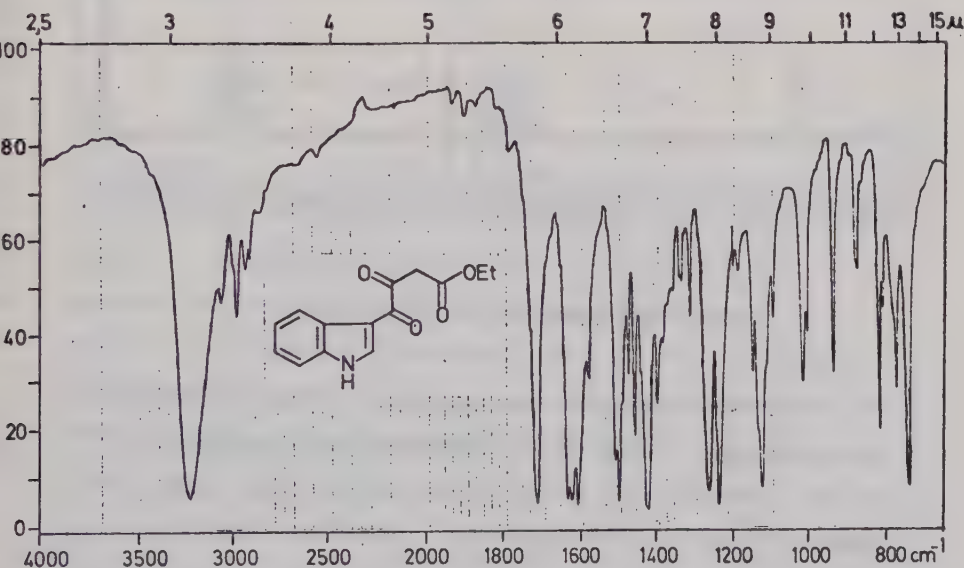


Abb.5: IR-Spektrum von 13 in KBr

Die NMR-Spektren zeigen, daß sowohl in DMSO-d_6 als auch in CDCl_3 praktisch nur die Ketoform vorliegt. Die Absorption der Methylengruppe hat die Intensität von 2 H, Enol- und Vinylprotonen sind nicht nachweisbar.

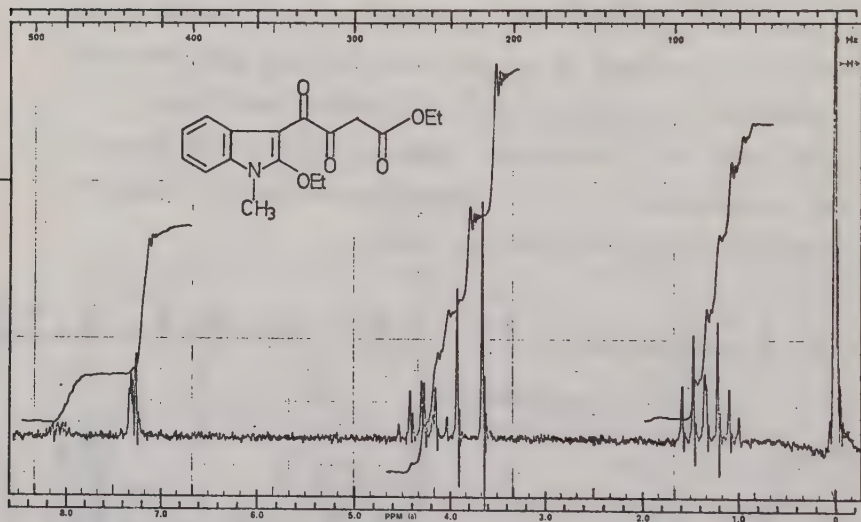


Abb.6: NMR-Spektrum von 15 in CDCl_3

Abweichend davon zeigt das NMR-Spektrum der Phenylverbindung **12** (Abb.7) in DMSO-d_6 eine geringe Enolisierung an, aus der Intensität des Vinylprotonen-Signals läßt sich ein Enolanteil von etwa 10% errechnen.

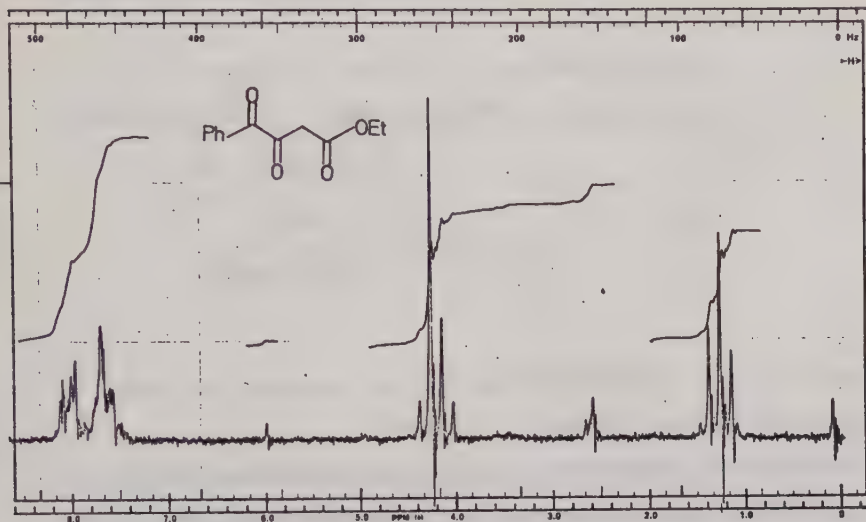
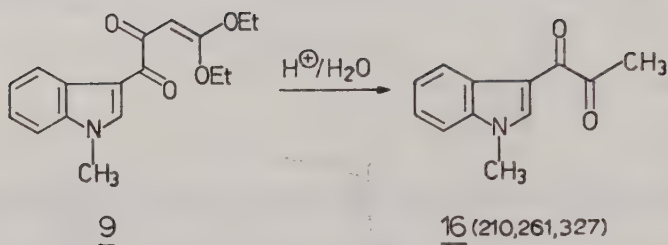


Abb.7: NMR-Spektrum von 12 in DMSO-d₆

Im IR-Spektrum von 12 ist neben einer "normalen" Esterbande bei 1740 cm^{-1} und der Arylketonbande bei 1690 cm^{-1} eine breitere Absorption bei 1640 cm^{-1} zu finden, die eventuell dem enolisierten β -Ketoester zuzuordnen ist. Abweichend vom üblichen Verhalten konnte bei der Hydrolyse des Glyoxyloylketenacetals 9 kein β,γ -Diketoester isoliert werden, sondern, als Folgeprodukt einer Ketonspaltung, das Diketon 16:



Die Struktur von 16 ergibt sich aus der Analyse, den Spektraldaten und der Chinoxalin - Bildung.

Im IR-Spektrum (Abb.8) erscheinen Absorptionen bei 1710 und 1615 cm^{-1} , die charakteristisch für α -Diketone bzw. die Indolcarbonylgruppe sind.

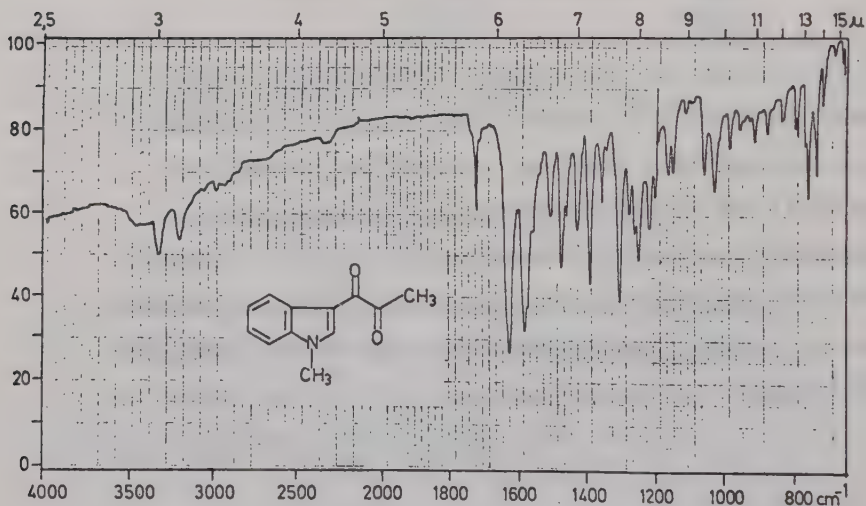
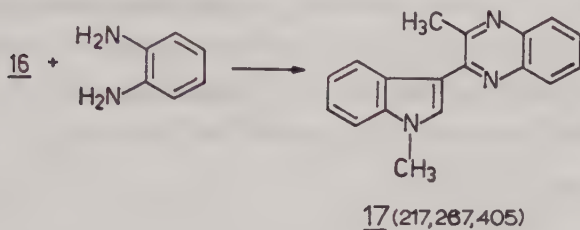


Abb.8: IR-Spektrum von 16 in KBr

Umsetzungen der Hydrolyseprodukte

Das Hydrolyseprodukt 16 gibt mit o-Phenylendiamin die für α -Diketone übliche Reaktion zu einem Chinoxalin:



Im NMR-Spektrum von 17 (Abb.9) ist interessant, daß trotz Wegfall der 3-ständigen Carbonylgruppe die Entschirmung

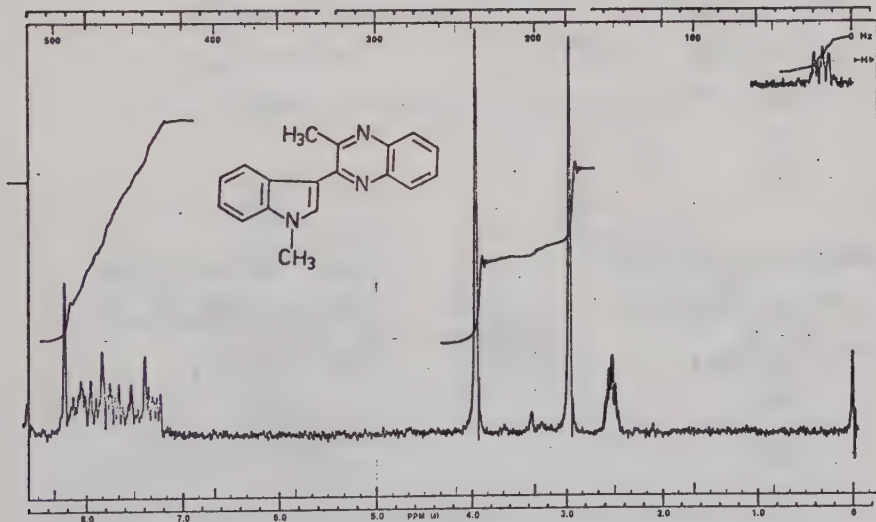
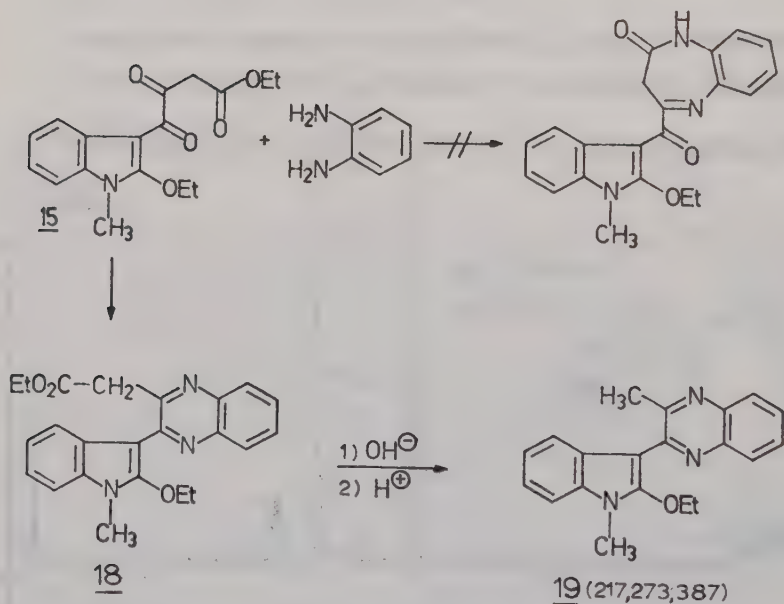


Abb.9: NMR-Spektrum von 17 in DMSO-d_6

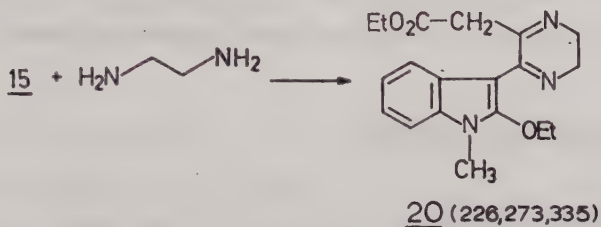
von H_2 und H_4 des Indolringes erhalten bleibt; das Signal für H_2 wird an der gleichen Stelle wie bei 16 gefunden, dasjenige von H_4 ist sogar um 0,2 ppm nach tieferem Feld verschoben.

Die Umsetzung von o-Phenylendiamin mit dem Diketoester 15 könnte ebenfalls unter Chinoxalin-Bildung verlaufen, möglich war aber auch Umsetzung zu einem 1,5-Benzodiazepin, eine Reaktionsweise, die vom Acetessigester bekannt ist.

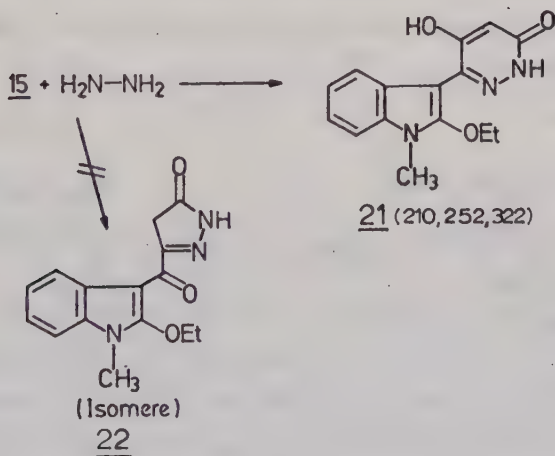


In diesem Fall erhält man das Chinoxalin 18, wie die Analyse sowie IR- und NMR-Spektren zeigen. Durch Verseifen der Estergruppe und Decarboxylierung erhält man das Chinoxalin 19, ein Analoges von 17.

Als α -Diketon reagiert 15 auch mit Äthylendiamin; man isoliert das Dihydropyrazin 20.



Ebenfalls bestehen mindestens zwei Möglichkeiten bei der Umsetzung von 15 mit Hydrazinhydrat.

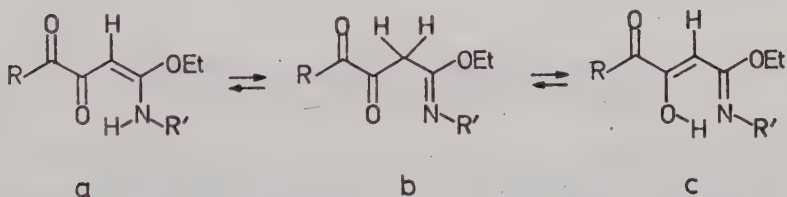


Das Hauptprodukt ist das Pyridazon 21. Das Vorliegen des isomeren Acyl-pyrazolons 22 kann auf Grund des Massenspektrums

Verb.	R	R'	λ_{max} (nm)
23	H	H	208, 263, 335
24	OEt	H	213, 246, 277, 313
25	H	Ph	268, 362
26	H	CH ₂ -Ph	208, 218, 344
27	OEt	CH ₂ -Ph	207, 245, 315

Aus den Indolderivaten 9 und 10 wurden in guten Ausbeuten die O,N-Acetale 23 - 27 erhalten.

Die neuen Verbindungen können als Tautomere (a,b,c) vorliegen:



Nach den NMR-Spektren in DMSO-d₆ wie auch in CDCl₃ liegt nur jeweils eines der Tautomeren vor. Man kann die Form b ausschließen, da ein Signal für eine acide CH₂-Gruppe, das bei δ 3-4 zu erwarten wäre, in keinem Fall vorhanden ist.

Bei den Benzylamin-Verbindungen 26 (Abb.10) und 27 kann man auf das alleinige Vorliegen der NH-Form abschließen, weil die Protonen der Methylengruppe des Benzyl-

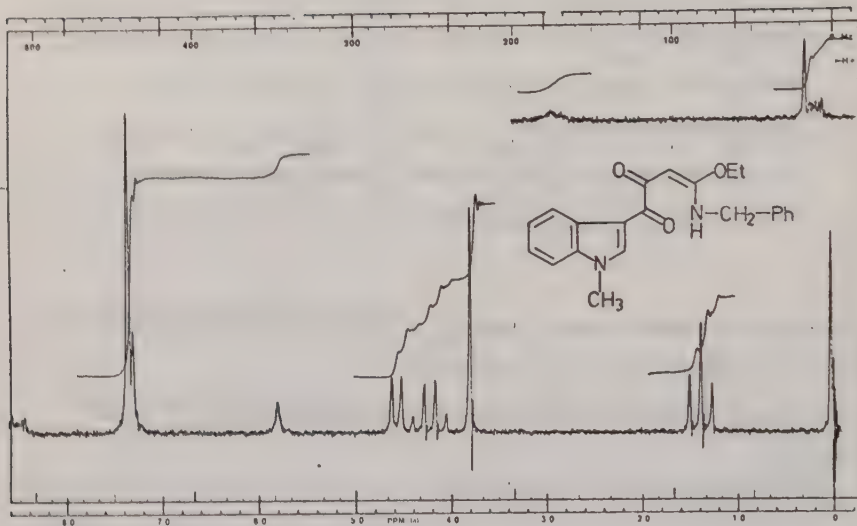


Abb.10: NMR-Spektrum von 26 in CDCl_3

restes und der NH-Gruppe koppeln. Aus Analogiegründen dürfte diese Aussage auch für die anderen O,N-Acetalen zutreffen. Dies steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen an Oxalylketen-O,N-acetalen ²²⁾ und Benzoylketen-O,N-acetalen ^{22a)}. R.Gompper und R.Kunz ²³⁾ bestätigen die "NH-Form" auch für tautomeriefähige Ketenaminalen. Im Einklang mit den bisherigen Beobachtungen ^{4,6,22a)} steht auch die bathochrome Verschiebung der UV-Maxima beim Übergang von den Acetalen zu den O,N-Acetalen 23 und 27.

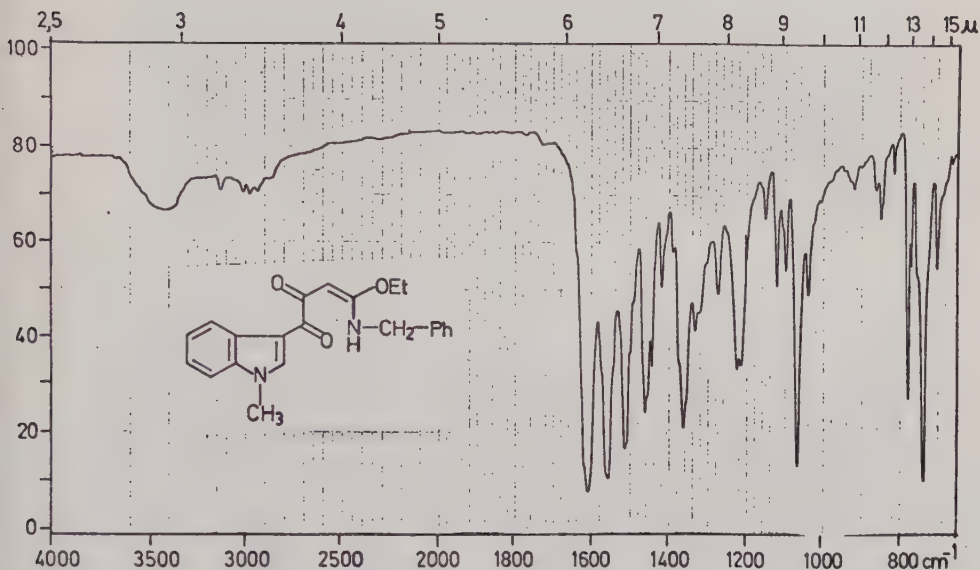
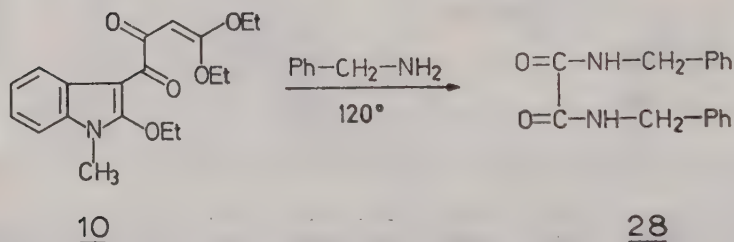


Abb.11: IR-Spektrum von 26 in KBr

In den IR-Spektren aller Glyoxyloylketen-O,N-acetale treten im Bereich von 3800 bis 3000 cm^{-1} als Folge der H-Brückenbindung nur schwache Banden auf.

Während bei den Ausgangsverbindungen 10 und besonders 9 für die beiden Ketogruppen zwei Absorptionsbanden bei 1660 - 1630 cm^{-1} (vinyloger Ester) und 1615 - 1590 cm^{-1} (vinyloges Amid beobachtet wurden, findet man bei den O,N-Acetalen nur noch die vinyloge Amid-Bande zwischen 1620 und 1615 cm^{-1} . Dies kann man als Hinweis auf das Vorliegen der NH-Form auch in festem Zustand werten.

Ketenaminale treten bei den beschriebenen Aminolysen nicht auf. Wurde z.B. 10 mit einem Überschuß an Benzylamin erhitzt, so erhielt man in Äthanol oder Dioxan als Lösungsmittel nur das O,N-Acetal. Beim Erhitzen in Benzylamin auf 120° wurde als Reaktionsprodukt Oxalsäurebisbenzylamid 28 isoliert:



Die Identität erwies sich durch Vergleich mit authentischem 28 ²⁶⁾.

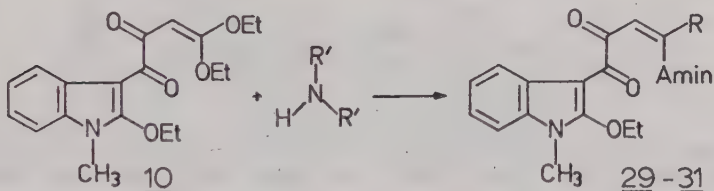
Die hier beobachtete Reaktionsträgheit der O,N-Acetale gegenüber Aminen entspricht den Beobachtungen anderer Autoren ^{22,27)}; als Ausnahmen wurden nur Reaktionen von Acylketen-O,N-acetalen mit Hydrazin beschrieben.

Andererseits erhielt H.-D.Stachel ^{21,27)} aus Acylketen-acetalen und sekundären Aminen manchmal die entsprechenden N,N-Acetale; offenbar hängt die Weiterreaktion von der Stufe der O,N-Acetale aus mit dem Fehlen einer Stabilisierung durch H-Brückenbildung zusammen.

Entsprechende Versuche wurden mit 10 unternommen, bei dem zwei Reaktionszentren, die Acetalgruppierung und die ringständige Äthoxylgruppe, vorhanden sind. Über die Reaktivität der Äthoxylgruppe in 2-Äthoxyindolen liegen verschiedene Literaturangaben vor ^{24,25,88}). So setzt sich z.B. der Grundkörper mit Piperidin zu 2-Piperidinoindol um ^{24,25}), während 1,3-Dimethyl-2-äthoxyindol unter den gleichen Bedingungen nicht reagiert.

Bei den Umsetzungen von 10 mit Piperidin, Morpholin oder Diäthylamin konnte in keinem Fall ein Austausch der Indol-Äthoxylgruppe beobachtet werden.

Im offenkettigen Teil der Verbindung blieb die Reaktion meist auf der Stufe der O,N-Acetale stehen; nur mit Morpholin wurde in geringer Menge das Aminoal erhalten.



Verb.	Amin	R	$\lambda_{\max}$ (nm)
29		-OEt	215, 245, 318
30		-OEt	213, 246, 267, 310
31			215, 246, 265, 328

Die Lage der Carbonylabsorption in den IR-Spektren der O,N-Acetale 29 (Abb.12) und 30 stimmt mit den bei den Umsetzungsprodukten aus primären Aminen beobachteten Werten überein; auch hier ist für beide CO-Gruppen nur eine Bande vorhanden.

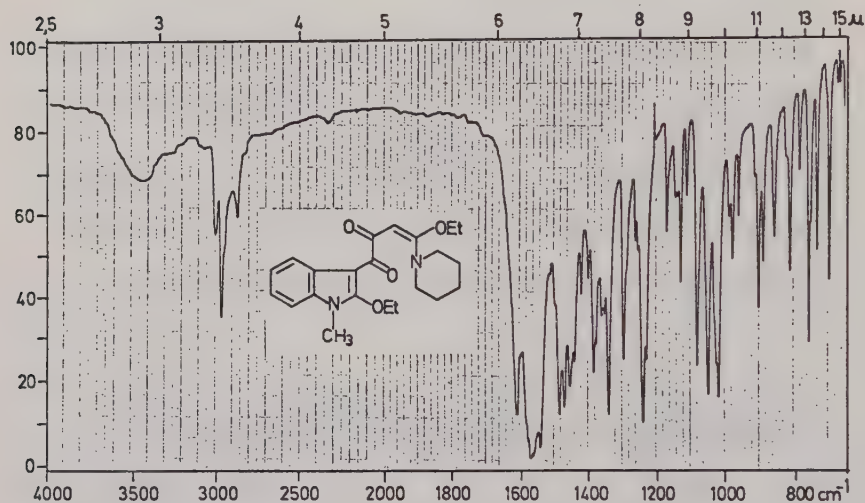


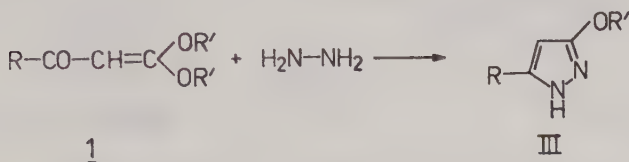
Abb.12: IR-Spektrum von 29 in KBr

Tricyclische Verbindungen

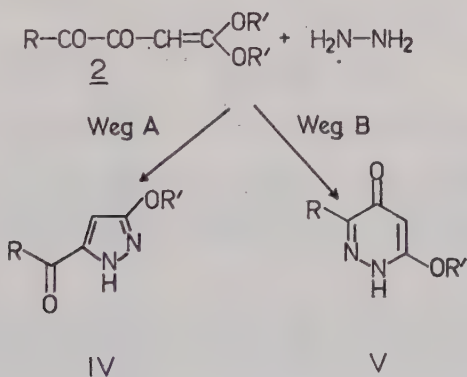
Wie aus früheren Untersuchungen bekannt ist, erhält man aus Acylketenacetalen mit geeigneten bifunktionellen Aminen heterocyclische Derivate ^{1,2,5,6}).

Hydrazin

Mit geeigneten Hydrazinen entstehen aus Acylketenacetalen 1 Pyrazole (III).

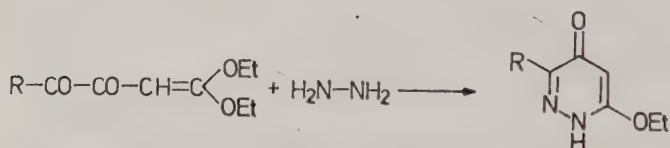


Bei den Glyoxyloylketenacetalen 2 dagegen ist außer der Bildung acylierter Pyrazole (IV) auch ein Ringschluß zu alkylierten Pyridazonen (V) denkbar, beides Verbindungstypen, die u.W. noch nicht beschrieben wurden.



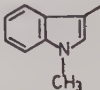
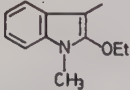
Bei den Umsetzungen der Glyoxyloylketenacetale 9 und 11 mit Hydrazinhydrat zeigte es sich, daß der Weg B beschritten wurde; es entstanden ausschließlich und in hohen Ausbeuten

die Pyridazone 32 und 33.



9.11

32,33

Verb.	R	$\lambda_{\text{max.}}$
32	Ph	201, 251
33		212, 225, 260, 327
34		nicht erhalten

Bei der Umsetzung der 2-Äthoxyindol-Verbindung 10 mit Hydrazin konnte kein reines Produkt isoliert werden.

Der Beweis, daß 32 bzw. 33 vorlag und nicht die Isomeren der Struktur IV, war eindeutig nur massenspektroskopisch zu führen. Unter den Bruchstücken fand sich nicht das für Verbindungen des Typs IV zu erwartende Indolcarbonyl-Kation, sondern das Cyanindol-Radikalion, das nur aus Verbindungen des Typs V entstehen kann gemäß dem Zerfallschema von 33:

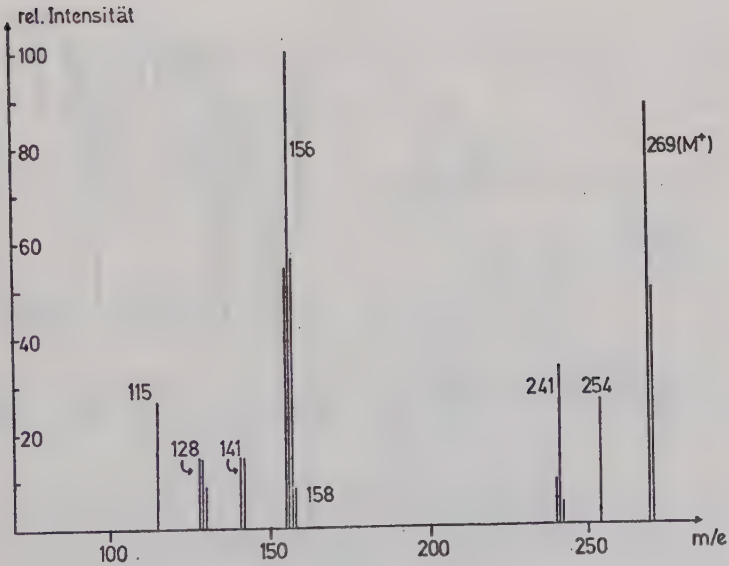
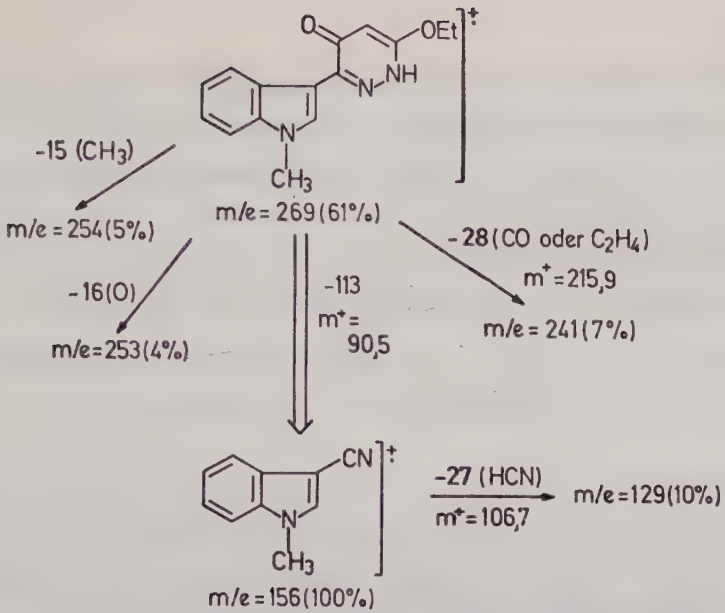


Abb.13: Strichspektrum von 33

Das IR-Spektrum der Verbindung 32 (Abb.14) - ebenso bei 33 - ist dadurch gekennzeichnet, daß im Doppelbindungsbereich Banden über 1600 cm^{-1} fehlen; man findet eine Bande geringer Intensität bei 1590 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$) sowie eine Bande größerer Intensität bei 1570 cm^{-1} für die Carbonylgruppe im Pyridazon. Die Lage bei so tiefer Frequenz wird durch die Resonanzstruktur und den damit verbundenen starken Einfachbindungscharakter der CO -Bindung erklärt ²⁸⁾.

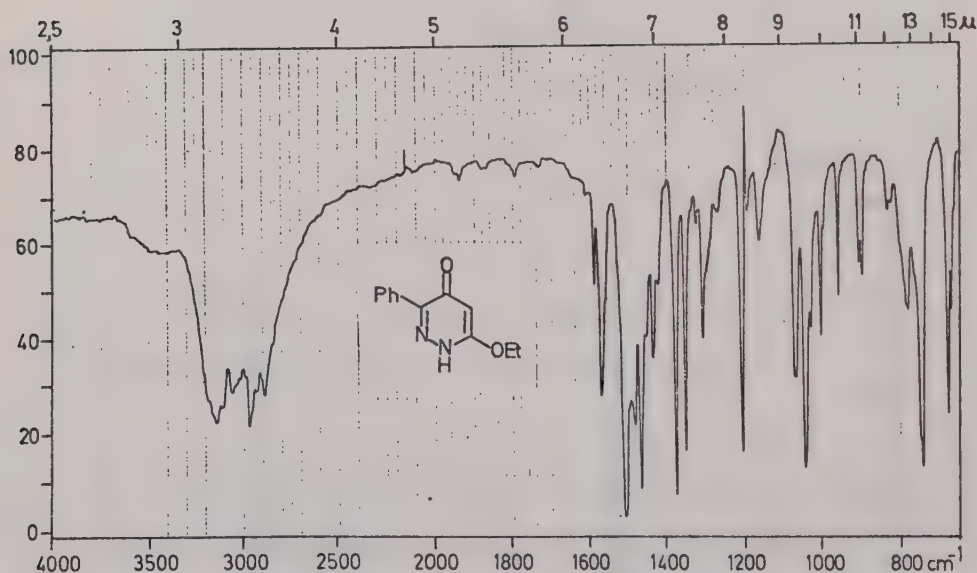
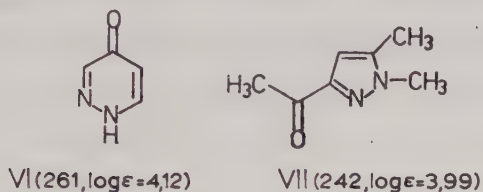


Abb.14: IR-Spektrum von 32 in KBr

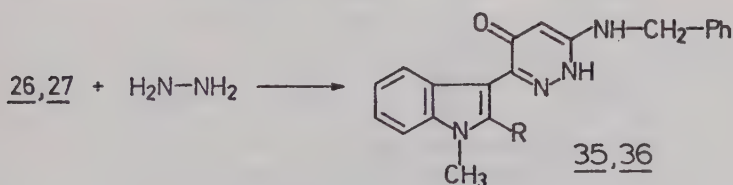
Im NMR-Spektrum von 32 ist neben einem austauschbaren Proton bei δ 12 die Aufspaltung der Signale des Phenylrestes im Verhältnis 2:3 auffallend.



Das UV-Maximum von 32 liegt genau zwischen den Werten, die für das unsubstituierte Pyridazon VI ²⁹⁾ und das 3-Acylpyrazol VII ³⁰⁾ in der Literatur angegeben sind.

Zumindest NMR- und UV-Spektren sind demnach für die Unterscheidung von Verbindungen der Typen IV und V unbrauchbar.

Eine analoge Reaktion wie mit den Acetalen 9 und 11 war bei der Umsetzung der Glyoxyloylketen-O,N-acetale 26 und 27 mit Hydrazin zu erwarten. In beiden Fällen wurden glatt die aminosubstituierten Pyridazone 35 und 36 erhalten:

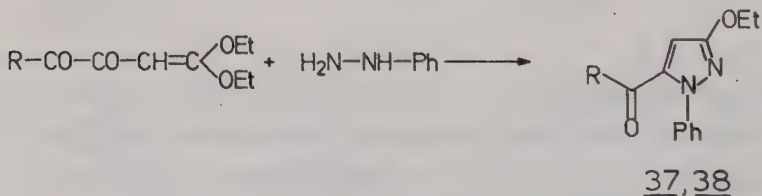


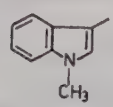
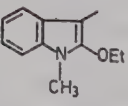
Verb.	R	$\lambda_{\max}$ (nm)
35	H	226, 258
36	OEt	227, 260

Die Pyridazonstruktur wird durch die Bruchstücke mit Massenzahlen von 156 bzw. 201 im Massenspektrum bewiesen. In den NMR-Spektren beider Verbindungen sind Aufspaltungen der Signale für aromatische Protonen und ein Dublett für die NH-CH_2 -Gruppe vorhanden, das nach D_2O -Zugabe zu einem Singulett wird.

Phenylhydrazin

Geht man davon aus, daß der Primärangriff von Aminen an Acylketenacetalen stets an der Acetalgruppierung erfolgt, so ist von dem Primärprodukt, dem offenkettigen O,N-Acetal, eine Cyclisierung nur zu den Verbindungen des Typs IV möglich.



Verb.	R	λ_{max} (nm)
37		216, 253, 324
38		210, 249, 318

Die Umsetzung von 9 bzw. 10 mit Phenylhydrazin führte zu gut kristallisierenden Produkten. Die Analysen zeigten, daß Cyclisierung erfolgt war und die Verbindungen 37 und 38 vorlagen.

Wie zu erwarten, trat im Massenspektrum als Schlüsselbruchstück das Indol-CO-Fragment der Massenzahl $m/e = 158$ auf, das unter CO-Abspaltung zum Indolkation zerfällt.

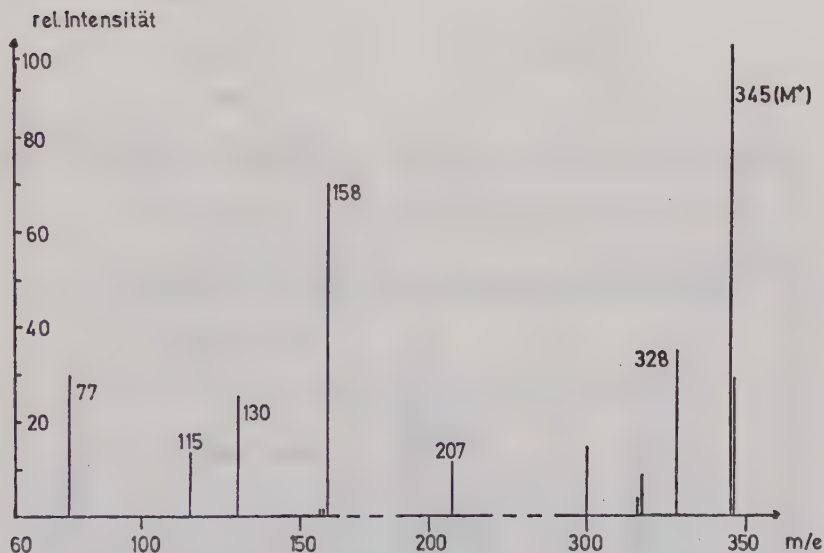
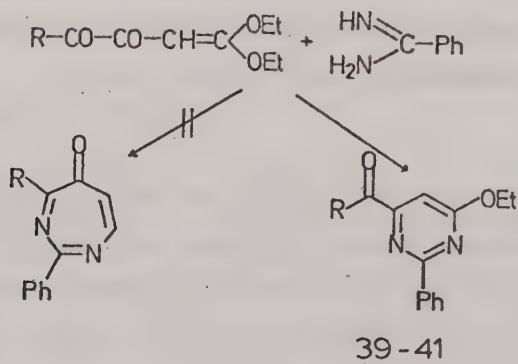


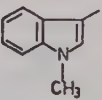
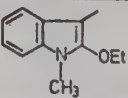
Abb.15: Strichspektrum von 37

Die UV-Maxima der Verbindungen 37 und 38 um 250 nm entsprechen den Literaturangaben ^{32,89)} für Acylpyrazole.

Benzamidin

Aus Acylketenacetalen und Amidinen entstehen Pyrimidine ^{2,5,6});
entsprechend reagieren Glyoxyloylketenacetale zu den acy-
lierten Pyrimidinen 39 - 41.



Verb.	R	$\lambda_{\max}$ (nm)
39	Ph	225 Sch, 256
40		204, 260, 330
41		203, 255, 310

Die Reaktion verlief in allen Fällen glatt und in guten
Ausbeuten. Eine Konkurrenzreaktion zu einem 1,3-Diazepin
fand erwartungsgemäß nicht statt.

Den Beweis für die Struktur lieferten wiederum

die Massenspektren, in denen stets als Hauptbruchstück das Indol-CO- bzw. Ph-CO- Fragment auftrat.

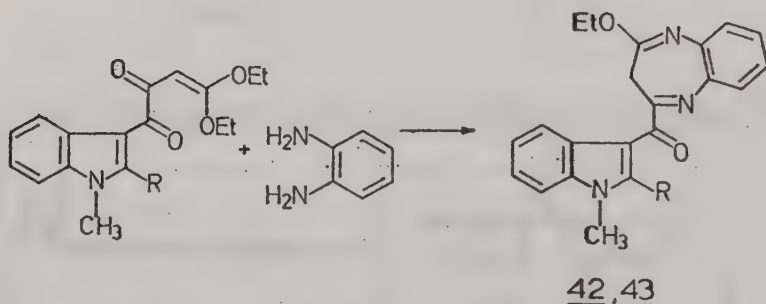
Im NMR-Spektrum von 40 (Abb.16) bilden die 11 aromatischen Protonen 3 Gruppen von Signalen. Am weitesten paramagnetisch verschoben erscheint die Absorption von Indol-H₂ als Singulett bei δ 8,8. Es folgt ein Multiplett bei δ 8,4-8,8, das auf Indol-H₄ und die beiden Ortho-Protonen des Phenylsubstituenten zurückgeht; die übrigen Protonen absorbieren zwischen δ 7,2 und 7,7.



Abb.16: NMR-Spektrum von 40 in CDCl₃

o-Phenylendiamin

Aus Acylketenacetatalen und o-Phenylendiamin können Diazepine entstehen ³³⁻³⁵). Entsprechend reagieren die Glyoxyloylketenacetale 9 und 10 zu acylierten 1,5-Benzodiazepinen 42 und 43 als Hauptprodukten. Daneben entstehen mehrere Produkte ³⁴⁻³⁶), die nicht identifiziert werden konnten. Es ist demnach auch nicht ausgeschlossen, daß teilweise Chinoxaline gebildet werden.



Verb.	R	λ_{max} (nm)
42	H	212, 250 Sch, 350
43	OEt	211, 245 Sch, 315

Auffallend bei der Herstellung von 43 war eine besonders intensive Rotfärbung; sie wurde vermutlich durch teilweise Salzbildung hervorgerufen ^{34,35}), die auch Anlaß zu Folge-reaktionen geben kann.

Die Struktur der Verbindungen 42 und 43 ergibt sich aus der

Analyse, den Massenspektren (Indol-CO-Basispeak) sowie NMR- und IR-Spektren.

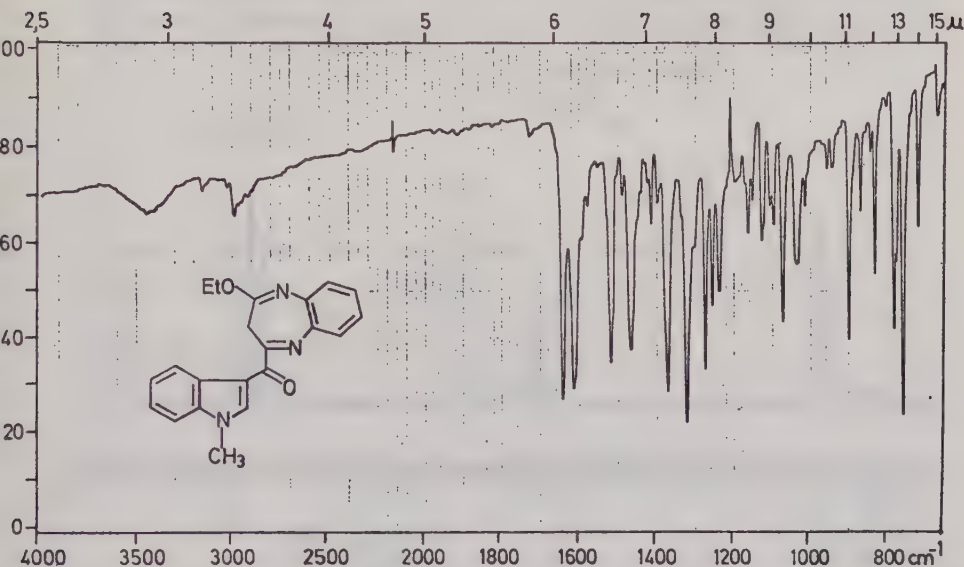


Abb.17: IR-Spektrum von 42 in KBr

Die im IR-Spektrum von 42 (Abb.17) bei 1640 cm^{-1} erscheinende Bande dürfte der C=N-Doppelbindung zuzuordnen sein; die Absorption für die Indol-CO-Gruppe erscheint bei 1605 cm^{-1} . Da keine NH-Bande vorhanden ist, darf eine Tautomerisierung im festen Zustand ausgeschlossen werden.

Das NMR-Spektrum von 43 (Abb.18) zeigt, daß das Gleiche auch für Lösungen gilt. Außer den Signalen für aromatische Protonen bei $\delta 7,75\text{--}8,0$ und $\delta 7,1\text{--}7,7$ im Verhältnis 1:7 und

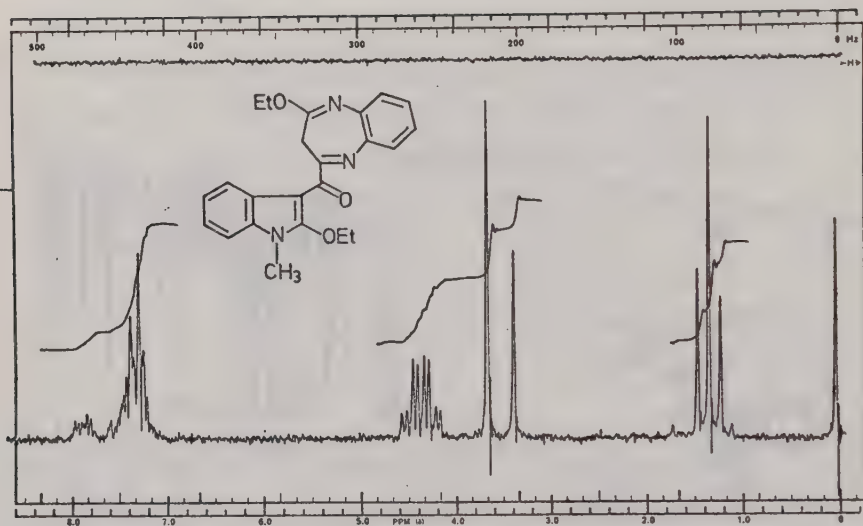
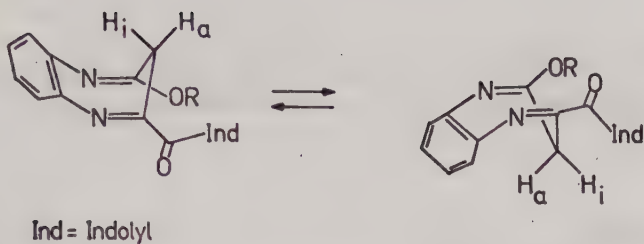


Abb.18: NMR-Spektrum von 43 in CDCl₃

der Absorption für die Äthoxyl- und N-Methylgruppe erscheint ein Signal der Intensität von 2 Protonen bei δ 3,4 für die Methylengruppe des Diazepins.

Bemerkenswert ist, daß dieses Signal als Singulett auftritt. Bekanntlich haben 1,5-Benzodiazepine Wannenform ^{35,37}):



H_i und H_a müßten bei verschiedener Feldstärke zur Resonanz kommen, wenn die Umlapp-Geschwindigkeit bei Raumtemperatur nicht zu schnell ist.

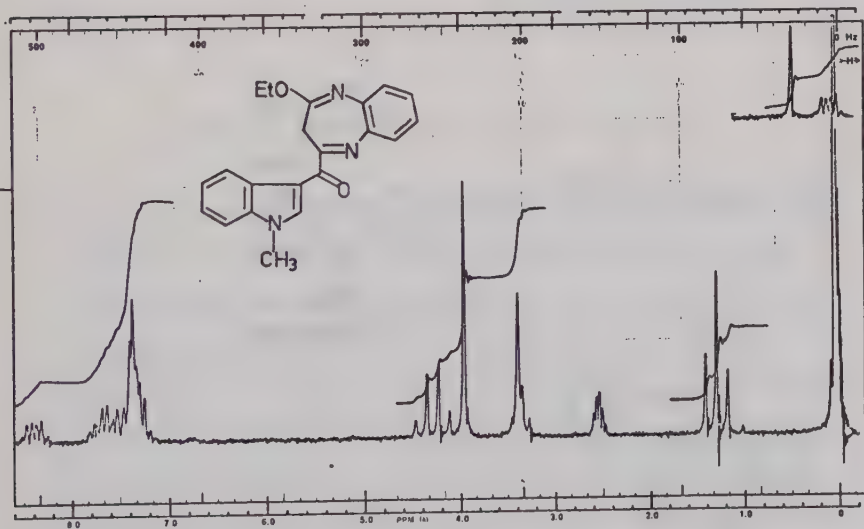


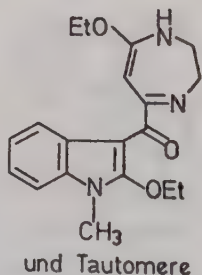
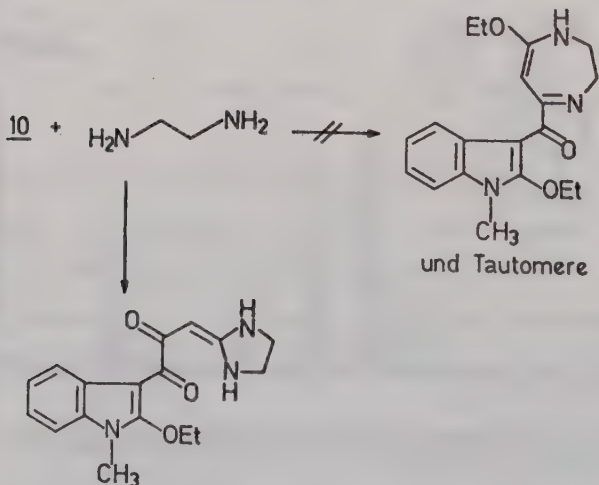
Abb.19: NMR-Spektrum von 42 in DMSO- d_6

Während bei 43 (Abb.18) für die CH_2 -Gruppe ein scharfes Signal beobachtet wird, tritt bei 42 (Abb.19) eine Verbreiterung der Grundlinie auf. Dies weist darauf hin, daß bei Raumtemperatur fast die Koaleszenztemperatur erreicht ist.

Äthylendiamin

Bei der Reaktion von 10 mit Äthylendiamin wurde ein analoges 2,3-Dihydro-1,4-diazepin erwartet, wie man es von Umsetzungen der β -Dicarbonylverbindungen kennt ^{26,35}).

Es trat jedoch keine Cyclisierung zum Siebenring-System ein; vielmehr kam es überraschenderweise zur Bildung eines Amins, des Imidazolidins 44.



44 (213,272,316)

Carbonylgruppen hervorgerufen. Das Signal der Methylen-
gruppen des Imidazolidinringes tritt als verbreitertes
Singulett bei δ 3,6 auf zusammen mit der N-CH₃-Gruppe des
Indolringes.

Das Massenspektrum zeigt wieder das Indol-CO-Bruchstück als
typisches Fragment.

Überraschenderweise verlief die Umsetzung von 9 mit Äthylen-
diamin anders als bei 10.

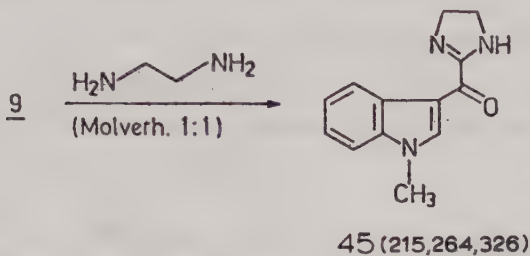
Bei Verwendung äquimolarer Mengen oder geringem Überschuß
an Amin entstand, wie Massenspektrum und Analyse ergaben,
eine Verbindung, die formal um eine Keten-Einheit ärmer ist
als das erwartete Imidazolidin.

Das Massenspektrum zeigt außerdem, daß die Indol-CO-Partial-
struktur vorhanden ist.

Im IR-Spektrum finden sich Banden bei 3180 und 3055 cm⁻¹,
die auf eine NH-Gruppe schließen lassen, und im Doppel-
bindungsbereich tritt eine Absorption bei 1670 cm⁻¹ auf.

Das NMR-Spektrum der Verbindung in DMSO-d₆ zeigt
keine Signale für eine Äthoxylgruppe. Man findet jedoch zwei
breite Signale für zwei nicht äquivalente N-CH₂-Gruppen;
eines davon ist von dem Singulett der N-CH₃-Gruppe des
Indolringes überlagert. Die aromatischen Protonen bilden
zwei Gruppen von Signalen mit der Intensität von jeweils
3 H. Nach D₂O-Zugabe beobachtet man, daß das Verhältnis auf
2:3 vermindert wird. Somit muß zusammen mit den aromatischen H
ein acides Proton zur Resonanz kommen.

Daraus läßt sich die Struktur 45 ableiten:

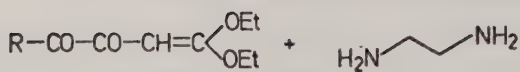


Es können mehrere Reaktionswege diskutiert werden, die zur Bildung von 45 führen.

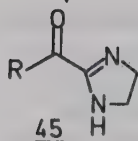
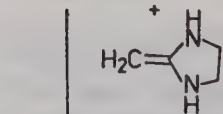
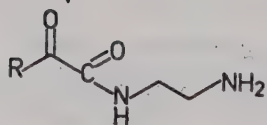
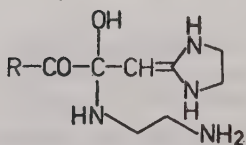
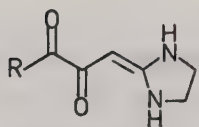
Beim Weg A wird als Primärprodukt ein Imidazolidin angenommen, das durch überschüssiges Äthylendiamin an einer Carbonylgruppe angegriffen und unter erneutem Ringschluß in 45 übergeführt wird. Die dabei zu formulierende Abspaltung eines Ketenaminals stünde in Übereinstimmung mit der Beobachtung, daß aus dem Glyoxyloylketenacetal 10 mit Benzylamin bei höherer Temperatur das Amid 28 erhalten wurde, also auch eine Abspaltung von Ketenacetal eingetreten sein muß.

Weg B führt über ein O,N-Acetal, das nach Isomerisierung zur Schiffschen Base des β,γ -Diketoesters bei einer Art Säurespaltung das Imidazolidin 45 bildet.

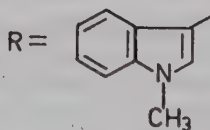
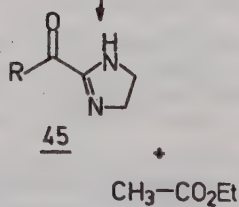
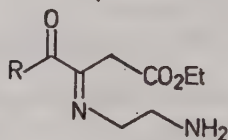
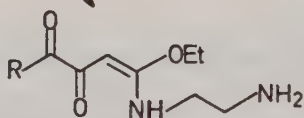
Gegen Weg B scheint zu sprechen, daß der β,γ -Diketoester 15 mit Äthylendiamin - analog der Reaktion mit o-Phenylendiamin - das Dihydropyrazin 20 bildete und nicht ein Imidazolidin.



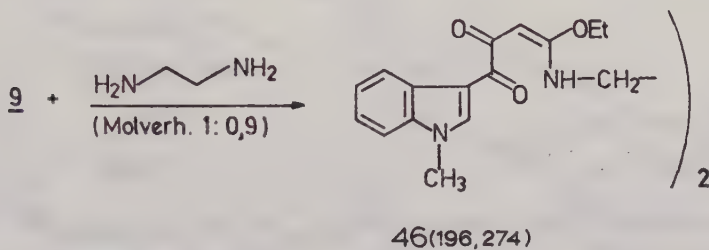
Weg A



Weg B



Ein Versuch zur Unterscheidung der Möglichkeiten brachte kein eindeutiges Ergebnis. Die Reaktion über Weg A sollte bei einem Unterschuß an Amin unterdrückt werden bzw. ausbleiben. Bei Wiederholung der Umsetzung mit dem Reagenzverhältnis 9 zu Äthylendiamin wie 1:0,9 bildete sich jedoch statt 45 ein anderes Umsetzungsprodukt, das als Bis-O,N-acetal 46 identifiziert wurde.



Der Versuch 46 mit einem Überschuß an Amin in 45 überzuführen mißlang; es wurde 46 unverändert zurückgewonnen.

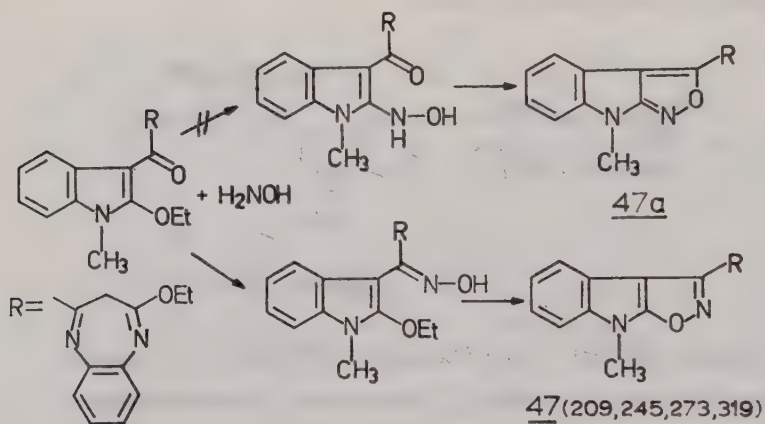
Tetracyclische Verbindungen

Bei den bisher beschriebenen Umsetzungen mit mono- und bifunktionellen Aminen trat keine Reaktion an der zusätzlichen Acylketen-O,N-acetal-gruppierung ein, die bei den Äthoxyindolderivaten vorhanden ist.

Die Umsetzung jedoch ist offenbar prinzipiell - bei abgestufter Reaktionsfähigkeit - möglich.

Hydroxylamin

Bei Versuchen zur Herstellung von Carbonylderivaten erhielten wir ein Kondensationsprodukt der Zusammensetzung 47a oder 47.



Einen Hinweis, welches der Isomeren vorliegt, gab das Massenspektrum der Rohsubstanz. Neben dem Molekülpeak ($M^+ = 158$) erscheint als Verunreinigung ein weiteres Signal bei $M^+ + 46$ (Äthanol). Offenbar ist der erste Reaktionsschritt Wasserabspaltung zum Oxim; Ringschluß zu 47 tritt vermutlich bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ein.

Im NMR-Spektrum von 47 (Abb.21), das infolge der geringen Löslichkeit nur in CF_3COOD aufgenommen werden konnte, läßt sich eindeutig auf Grund der Integralverhältnisse feststellen, daß nur eine Äthoxylgruppe vorhanden ist.

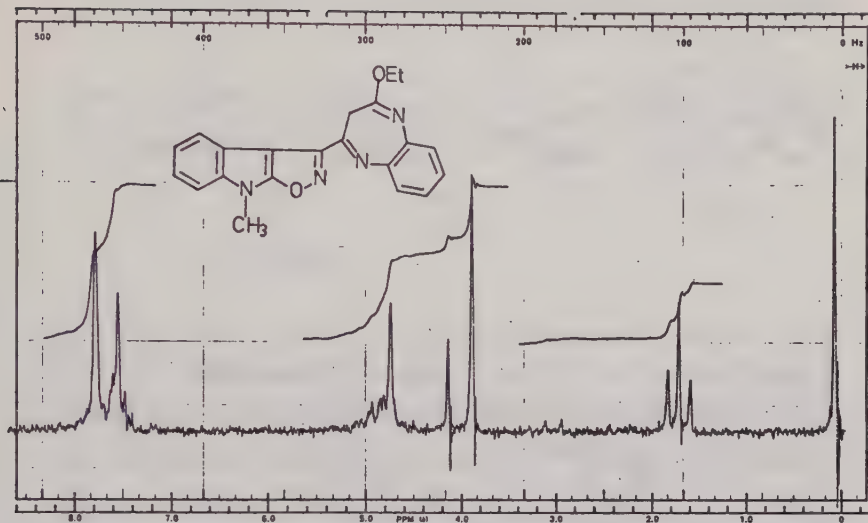
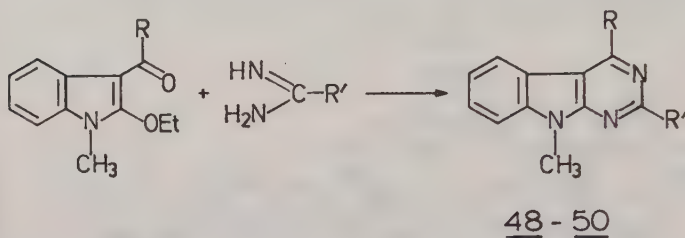


Abb.21: NMR-Spektrum von 47 in CF₃COOD

Schließlich wurde versucht, die Ketone 40 - 43 mit anderen bifunktionellen Aminen umzusetzen. Mit Hydrazinhydrat oder Phenylhydrazin konnten nur die unveränderten Ausgangsverbindungen wiedergewonnen werden.

Benzamidin und Guanidin

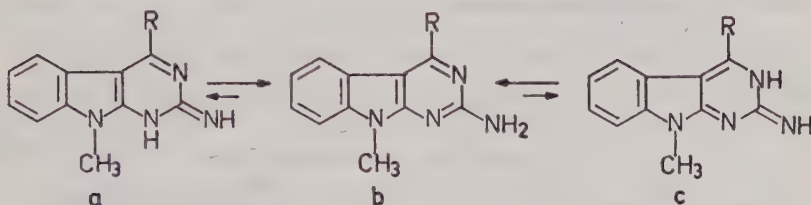
Mit Amidinen gelang die Kondensation zu Indolopyrimidinen.



Verb.	R	R'	λ_{max} (nm)
48		Ph	225, 265
49		NH ₂	218, 250 Sch, 360
50		NH ₂	208, 260, 310 Sch

Mit Benzamidin ließ sich 35, wenn auch nur in sehr schlechter Ausbeute, zu 48 kondensieren; in teilweise guter Ausbeute gelangen die Umsetzungen mit Guanidin zu den anellierten Aminopyrimidinen 49 und 50.

Diese beiden Verbindungen können in den tautomeren Formen a, b und c vorliegen:



Nach dem NMR-Spektrum (Abb.22) liegt nur eines der Tautomeren vor. Man kann die Formen a und c ausschließen, da nur ein NH-Signal mit der Intensität von 2 H (bei δ 5,2) vorhanden ist.

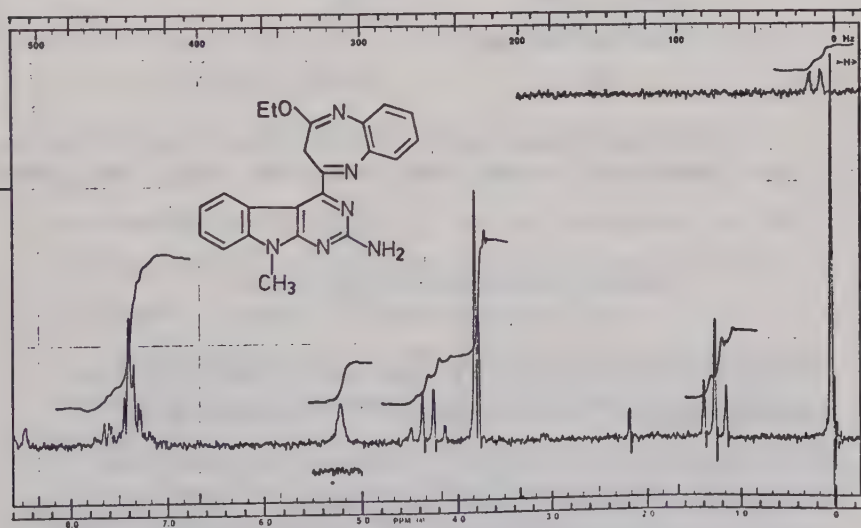


Abb.22: NMR-Spektrum von 49 in CDCl₃

Damit stehen auch die beiden Banden im IR-Spektrum (Abb.23) bei 3340 und 3210 cm^{-1} in Einklang; sie könnten ebenso wie die Absorption bei 1630 cm^{-1} einem primären Amin ⁴⁹⁾ zugeordnet werden.

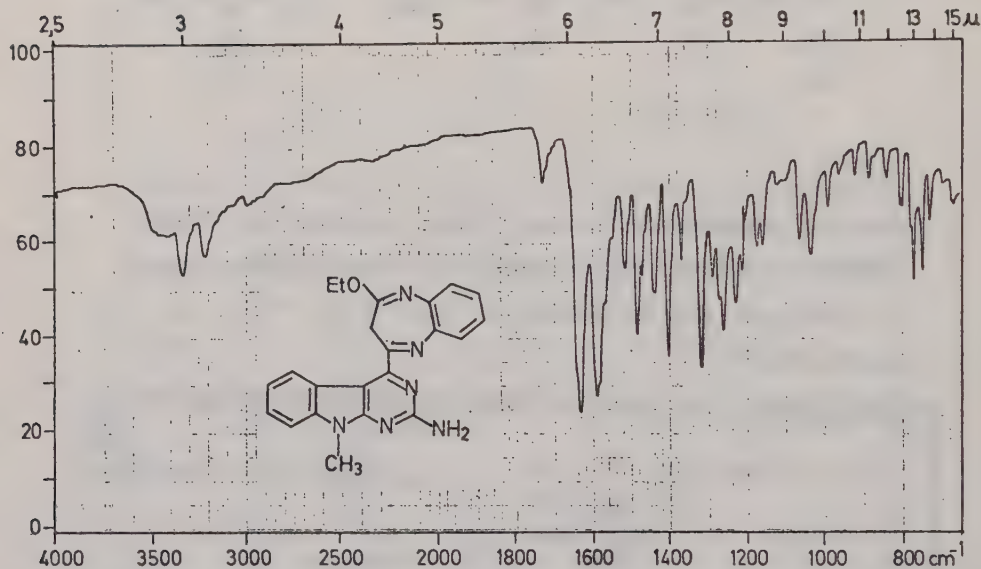


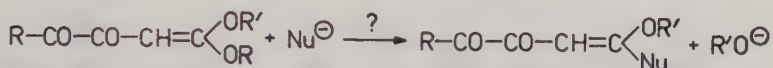
Abb.23: IR-Spektrum von 49 in KBr

Diese Beobachtungen decken sich mit den Angaben, die über 2-Aminopyrimidine in der Literatur ⁴⁸⁾ zu finden sind.

Das Massenspektrum von 49 ist - wie auch bei allen hier beschriebenen tetracyclischen Verbindungen - wenig aufschlußreich. Es kann in keinem Fall eine typische Fragmentierung wie bei den Indolylketonen festgestellt werden.

2.4. Umsetzung mit CH-aciden Verbindungen

Nach den Reaktionen mit Aminen schien es interessant festzustellen, ob sich auch Anionen CH-acider Verbindungen mit Glyoxyloylketenacetalen unter Austausch einer oder beider Äthoxylgruppen umsetzen.



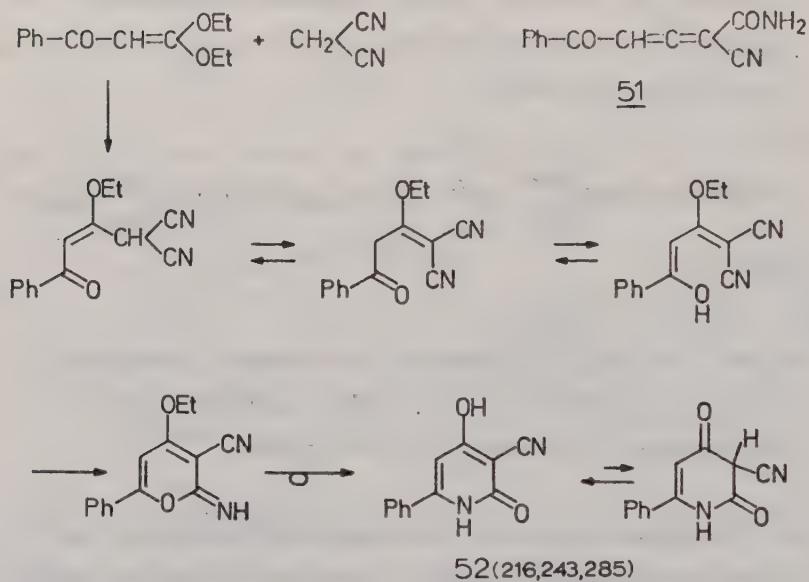
In der Literatur sind derartige Umsetzungen - außer bei Acylketen-S,S-acetalen ⁹¹⁾ - nur bei nicht acylierten Kettenacetalen und -mercaptalen beschrieben ⁵²⁻⁵⁶⁾.

Als Vorversuch wurde die Einwirkung von Malodinitril auf Benzoylketenacetal ⁸⁶⁾ unter Natriumäthylat-Katalyse untersucht. Für das nach dem Ansäuern erhaltene Umsetzungsprodukt ergibt sich aus der Analyse und dem Massenspektrum die Zusammensetzung $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$. Bei der Umsetzung und Aufarbeitung müssen also 2 Moleküle Äthanol abgespalten und ein Molekül Wasser aufgenommen worden sein.

Als mögliche Strukturen kommen in Frage: Das Allen 51 und das Pyridon 52, dessen Bildung folgendermaßen verlaufen könnte:

Es wird, wie erwartet, eine Äthoxylgruppe gegen den Dicyanmethylrest ausgetauscht, das Primärprodukt tautomerisiert zum 2-Iminopyron; die säurekatalysierte Umlagerung zum

Pyridon führt unter gleichzeitiger Ätherspaltung zu 52.



Struktur 51 scheidet aus, da die für Allene typischen Absorptionen im IR-Spektrum (Abb.24) zwischen $2000 - 1900 \text{ cm}^{-1}$ fehlen und die üblichen Additionsreaktionen ausblieben. Im IR-Spektrum finden sich aber eine Nitrilbande bei 2230 cm^{-1} und Absorptionen bei 3290 und 3120 cm^{-1} (OH- bzw. NH-Gruppen), die auf 52 hinweisen. Im Doppelbindungsbereich sind starke Banden bei 1655 , 1630 und 1610 cm^{-1} vorhanden, wie sie von K.Yamada und Mitarb.⁵⁷⁾ bei 4-Hydroxy-2-pyridonen gefunden wurden.

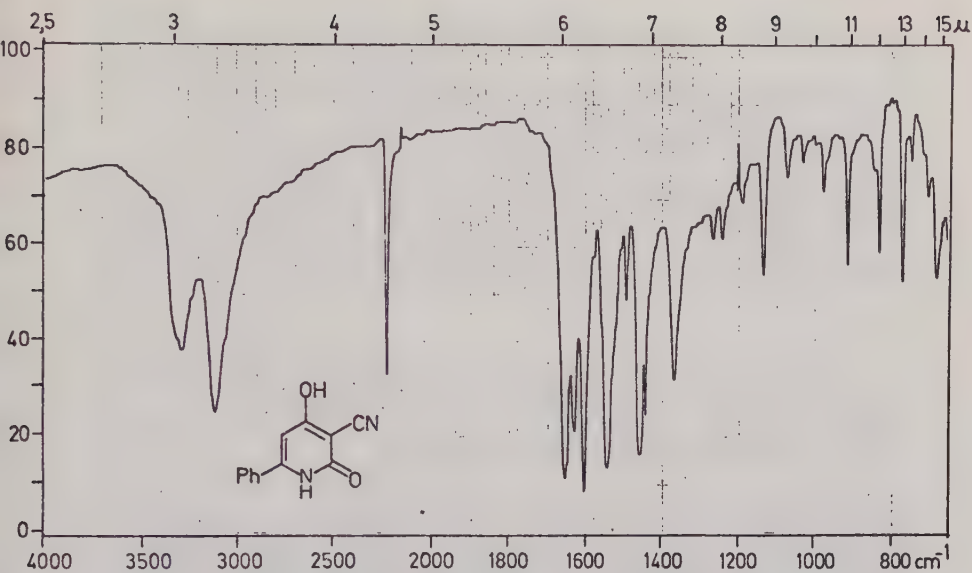


Abb.24: IR-Spektrum von 52 in KBr

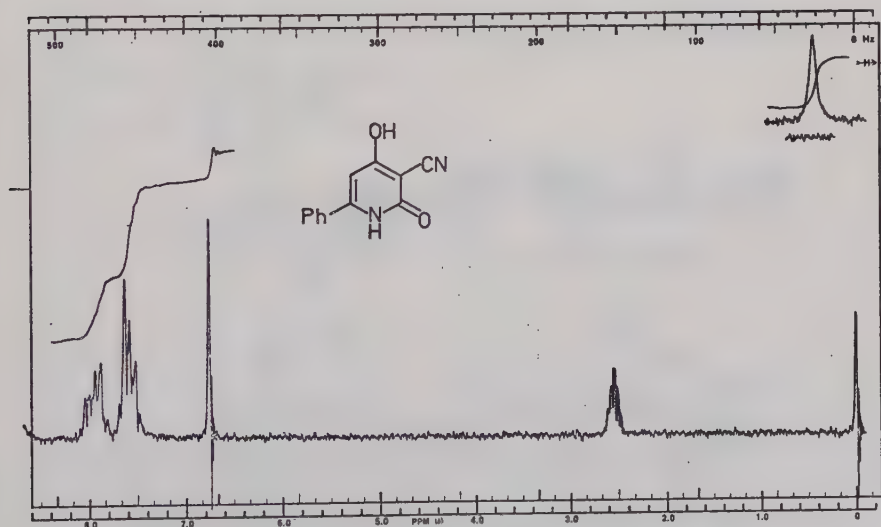
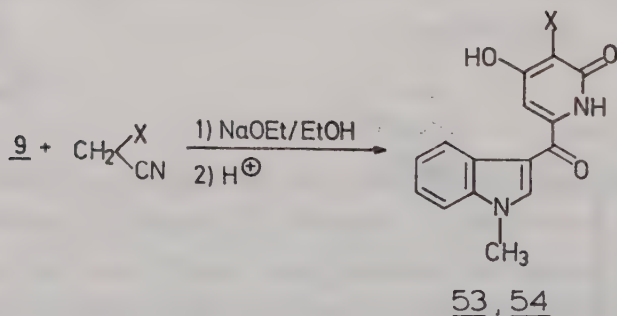


Abb.25: NMR-Spektrum von 52 in DMSO-d₆

Bemerkenswert im NMR-Spektrum (Abb.25) ist die Lage der NH- und OH- Protonen; beide erscheinen als ein breites, austauschbares Signal bei δ 8,7. Ungewöhnlich ist auch die starke Aufspaltung der Signale des Phenylrestes durch den Anisotropieeffekt der Doppelbindung, wie er sonst nur durch Carbonylgruppen auftritt; die ortho-Protonen sind um 0,4 ppm zu tieferem Feld verschoben.

Das UV-Maximum von 52 ist durch die Einwirkung der Phenylgruppe gegenüber der unsubstituierten Verbindung ⁸⁷⁾ um 5 nm zu kürzerer Wellenlänge verschoben.

In Analogie zu dieser Umsetzung reagierte 1-Methylindol-3-ylglyoxyloylketenacetal 9 mit Malodinitril bzw. Cyanessigester unter Alkoholat-Katalyse zu den acylierten Pyridonen 53 und 54.



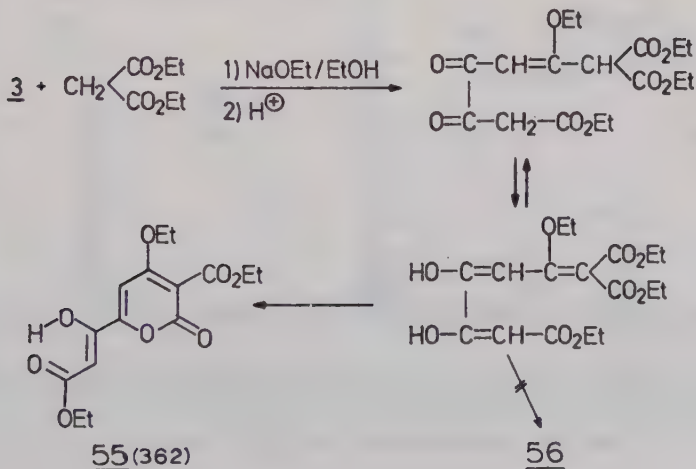
Verb.	X	$\lambda_{\max}$ (nm)
53	CN	210, 235, 340
54	CO ₂ Et	209, 237, 345

54 wurde auch mit Cyanessigsäuremethylester in Äthanol durch Umesterung erhalten.

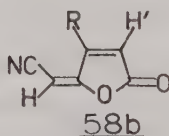
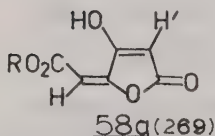
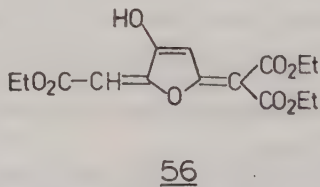
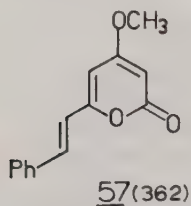
Das IR-Spektrum von 54 zeigte anstelle der Nitrilbande von 53 eine zusätzliche Absorption bei 1720 cm^{-1} . Diese geringfügige Erniedrigung der Carbonylfrequenz könnte durch die α -ständige Doppelbindung bedingt sein und spricht gegen eine Chelatisierung ebenso wie die negative Reaktion mit Eisen(III)chlorid.

Bei Versuchen 9 oder 11 mit Malonester umzusetzen, wurden keine reinen Produkte erhalten. Erfolgreich verlief jedoch die Umsetzung von Oxalylketenacetal 3 mit Malonester. Unabhängig von den eingesetzten relativen Mengen Malonester wurde nach dem Ansäuern stets ein Produkt der Zusammensetzung $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_8$ erhalten. Das bedeutet, daß bei der Umsetzung und Aufarbeitung ein Molekül 3 mit 1 Molekül Malonester unter Aufnahme von 1 Mol Wasser und Abspaltung von 2 Molekülen Äthanol zusammengetreten ist.

Dies legt die Struktur 55 nahe:



Die Formulierung ist vereinbar mit dem IR-Spektrum der Substanz und ihrer UV-Absorption, wie der Vergleich mit "Desmethoxyyangonin" 57 zeigt ⁶⁰).



$$J_{H,H'}(\text{trans,trans}) = 1-2 \text{ Hz}$$

$$J_{H,H'}(\text{trans,trans}) = 1,3-1,9 \text{ Hz}$$

$$(J_{H,H'}(\text{cis,trans}) = 0 - 0,9 \text{ Hz})$$

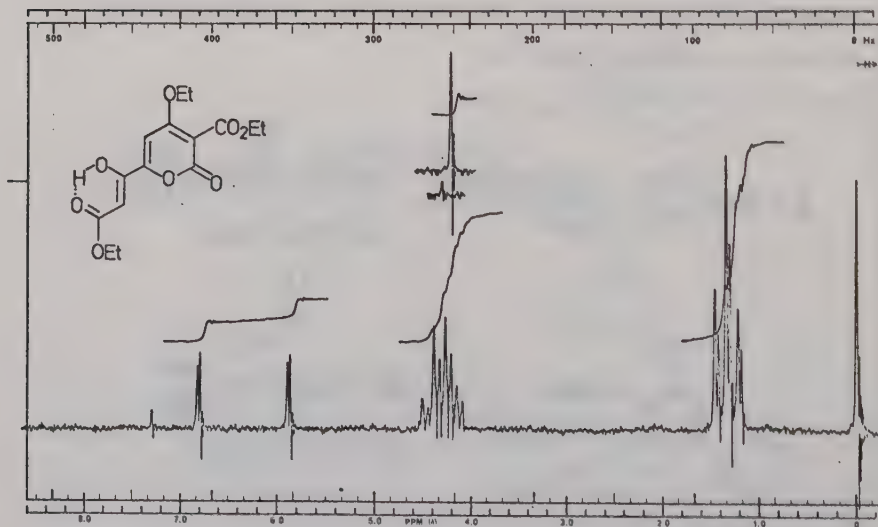


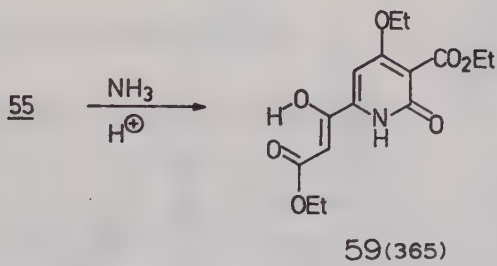
Abb.26: NMR-Spektrum von 55 in CDCl_3

Auffallend ist jedoch im NMR-Spektrum (Abb.26) der Substanz die long-range-Kopplung der beiden Vinylprotonen ($J = 2$ Hz), wie sie von den Butenoliden 58a⁶³⁾ und 58b⁶²⁾, aber nicht von 57 beschrieben worden ist.

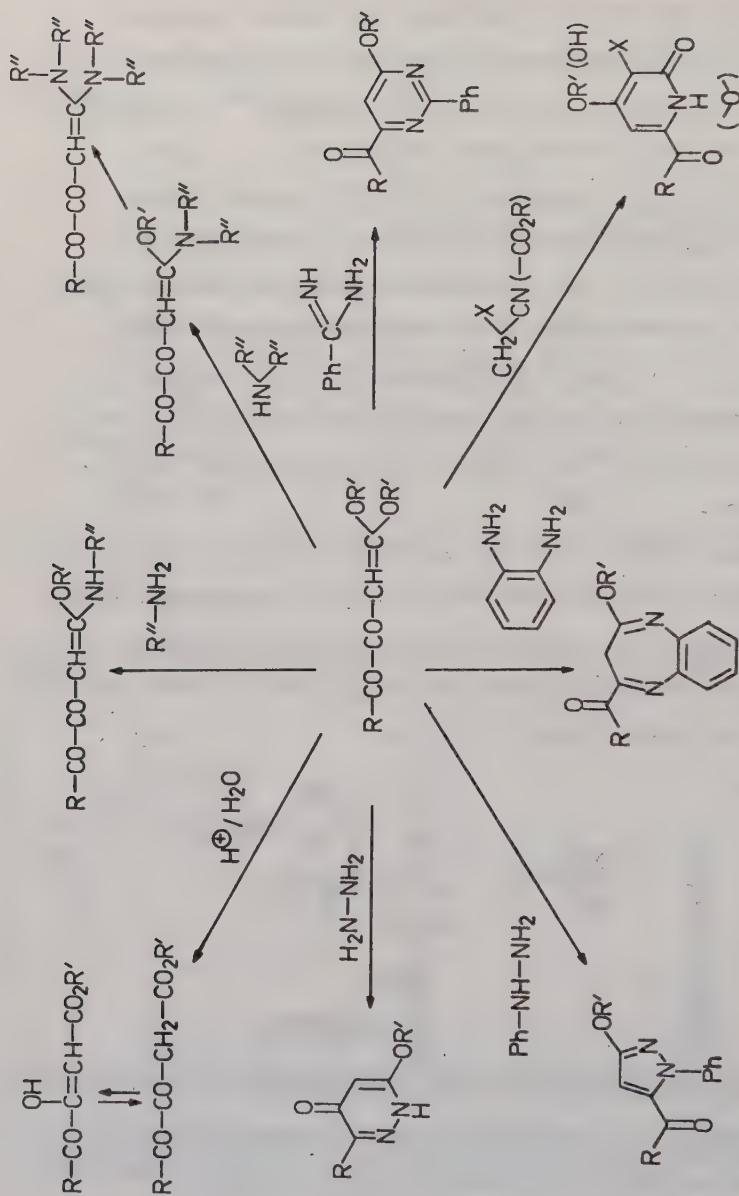
Man wird deshalb als Alternative zu 55 noch die isomere Struktur 56 diskutieren müssen, wobei allerdings eine E-Konfiguration an der Carbäthoxymethylen-Gruppe Voraussetzung für die beobachtete große Kopplungskonstante wäre.

Nach den Erfahrungen an Tetronsäuren mit den gleichen Alkylidensubstituenten ist jedoch diese Konfiguration die ungünstigere und daher auch für 56 nicht besonders wahrscheinlich.

Zur Unterscheidung zwischen den Strukturen 55 und 56 wurde die Substanz mit Ammoniak umgesetzt. Das α -Pyron-Derivat 55 sollte dabei in das entsprechende α -Pyridon übergehen, während das Dihydrofuran-System von 56 außer eventueller Amidbildung nicht reagieren sollte.



Tatsächlich tritt Stickstoff in das Molekül ein. Daß es sich dabei nicht um die Ammonolyse einer Estergruppe handelt, ersieht man aus dem Massenspektrum und dem Integralverhältnis



Reaktionen der Glyoxylylketenacetale

des NMR-Spektrums (3 Äthoxylgruppen, 2 D₂O-austauschbare Protonen bei δ 8,5 und 8,7)

Demnach lag ursprünglich 55 vor, aus dem mit Ammoniak das Pyridon 59 entstanden ist.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß sich CH-acide Verbindungen prinzipiell in analoger Weise wie Amine mit Acyl- bzw. Glyoxyloylketenacetalen zur Reaktion bringen lassen. Eine gute Reaktivität konnte in keinem Fall beobachtet werden; die entsprechenden Produkte waren nur in geringen Ausbeuten (10 - 15 %) zu isolieren und mit vielen Nebenprodukten verunreinigt, so daß meist eine schichtchromatographische Trennung vorgenommen werden mußte. Durch Variation der Versuchsbedingungen konnten keine besseren Resultate erzielt werden.

Keine positiven Ergebnisse erhielten wir mit enolisierenden CH-Aciden, z.B. Acetylaceton, Dibenzoylmethan, Indandion oder Dimethylbarbitursäure.

3. Verhalten der 3-Indolyl-ketone

3.1. Umsetzungen mit Carbonylreagenzien

Bei den Indolylketonen 37, 38 und 40 - 43 wurde die Ketonstruktur spektroskopisch nachgewiesen; doch mit den üblichen Carbonylreagenzien konnten wir bei diesen Verbindungen (Ausnahme: 41 und 43) keine Reaktion beobachten; sie bildeten weder Oxime noch (Dinitrophenyl-) Hydrazone oder Thiosemicarbazone. Hierbei - wie auch unter den Bedingungen der

Schmidt-Reaktion - wurden immer die Ausgangsverbindungen wiedergewonnen.

Die Reaktionsträgheit der 3-Indolylketone überrascht nicht, da es sich um vinyloge Säureamide ¹⁴⁾ handelt. So wurde z.B. auch beschrieben, daß Indol-3-aldehyde keine Cyanhydrine bilden ⁴⁰⁾ und keine Cannizzaro- oder Perkin-Reaktion ⁴¹⁻⁴³⁾ eingehen.

3.2. Umsetzungen mit komplexen Hydriden

Andererseits ist in der Literatur beschrieben, daß einige 3-Indolylketone mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden Alkoholen und mit Lithiumalanat zu den Alkanen reduziert werden ^{45,46,65)}.

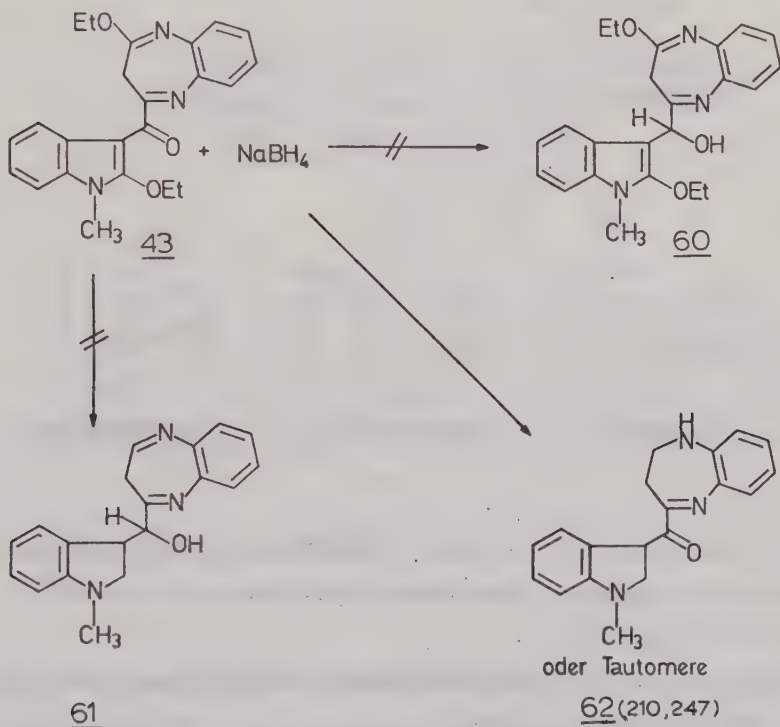
In einigen Fällen fand allerdings Reaktion an anderer Stelle oder keine Reaktion statt ^{13,47)}.

Bei der Umsetzung der Ketone 37, 38 und 40 - 42 mit Natriumborhydrid wurden die Substanzen unverändert wiedergewonnen; mit Lithiumalanat wurden nicht trennbare Produktgemische erhalten. Abweichend davon verhielt sich 43:

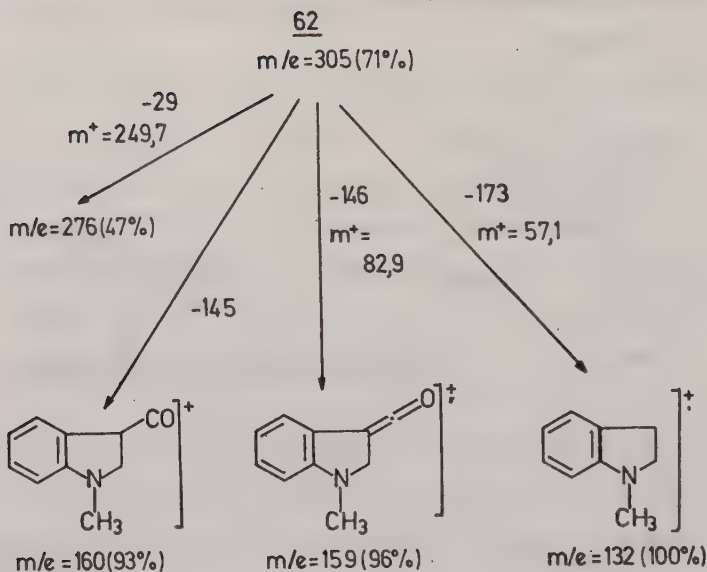
Bei der Reduktion von Verbindung 43 mit Natriumborhydrid konnte eine neue Substanz erhalten werden; es handelt sich jedoch nicht um den erwarteten Alkohol 60, da im NMR-Spektrum keine Äthoxylgruppe vorhanden war.

Das Molekulargewicht, ermittelt durch Massenspektren ergibt mit der Analyse die Zusammensetzung $C_{19}H_{19}N_3O$; d.h. es müssen während der Reaktion und der Aufarbeitung 2 Moleküle Äthanol aus 43 ausgetreten und 8 H aufgenommen worden sein.

Als mögliche Produkte kommen somit die Verbindungen 61 und 62 in Frage:



Das Massenspektrum zeigt, daß 62 vorliegen muß. Bei der Fragmentierung treten Hauptbruchstücke der Massenzahl 132, 159 und 160 auf, die aus dem Alkohol 61 nicht entstanden sein können.



Für eine Hydrierung zum Indolin spricht auch das UV-Spektrum, da die für diese Substanzklasse charakteristische Bande ⁷⁾ bei 250 nm auftritt.

Dem entspricht auch die Verschiebung des NMR-Signals für die N-Methylgruppe gegenüber 43 um 0,5 ppm zu höherem Feld. Ferner kann den NMR-Spektren entnommen werden, daß der Dihydrobenzodiazepin-Ring die angegebene Struktur hat, da das Signal für ein Vinylproton fehlt.

Im IR-Spektrum von 62 (Abb.27) findet sich außer der NH-Absorption bei 3370 cm^{-1} eine Bande bei 1690 cm^{-1} ; sie kann wegen ihrer niederen Frequenz nur einer α,β -ungesättigten Ketonstruktur zugeordnet werden.

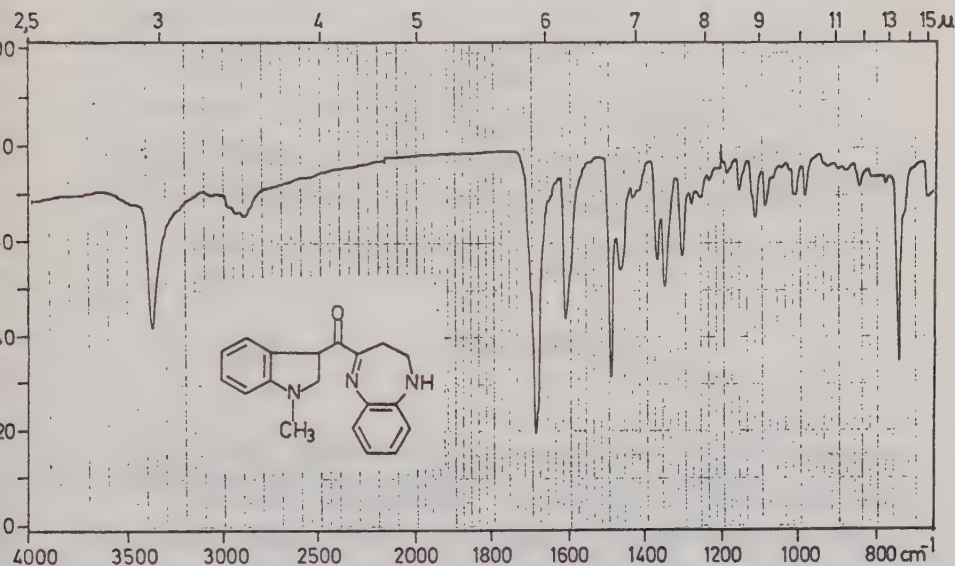
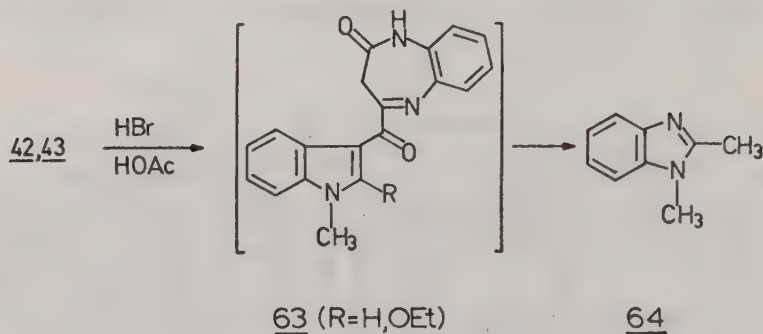


Abb.27: IR-Spektrum von 62 in KBr

Besonderheiten der 3H-1,5-Benzodiazepine

Beim Versuch einer Ätherspaltung der Iminoäther 42 und 43 mit Bromwasserstoffsäure/Eisessig oder Pyridinhydrochlorid ⁶⁶⁾, der zum Diazepinon 63 führen sollte, wurde Rotfärbung und Zersetzung ^{33-35,50)} beobachtet. An Stelle des Diazepinons 63 konnte in geringer Menge 1,2-Dimethyl-benzimidazol 64 isoliert werden, das in der Literatur ³⁴⁾ als Zersetzungsprodukt von Benzodiazepinonen beschrieben wird. Somit wäre es denkbar, daß zwar 63 entsteht, es sich aber im Säuren

unter Kontraktion des Siebenrings zu 64 umlagert.



Unerwartet verlief der Versuch, die Iminoäther 42 und 43 mit Diäthylamin in die Amidine überzuführen. Statt der erwarteten Verbindung 65 erhielt man neue Substanzen, die sich durch die Massenspektren als Isomere der Ausgangsprodukte

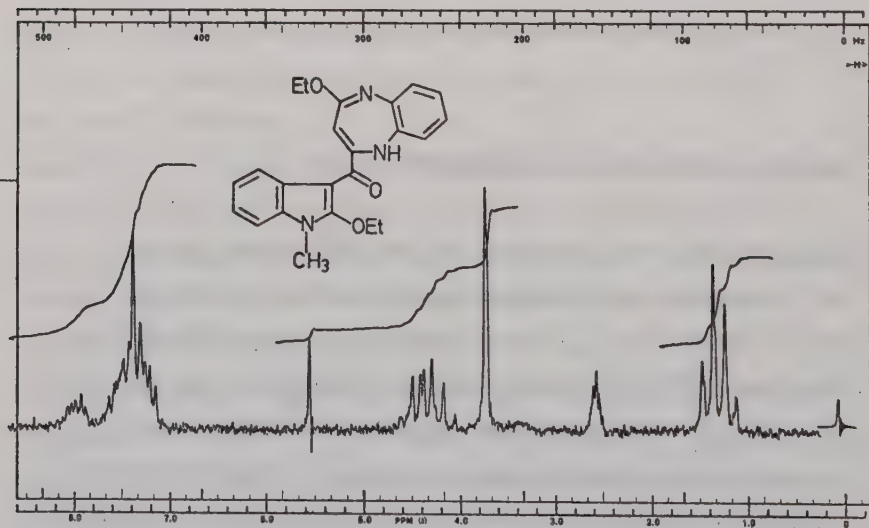
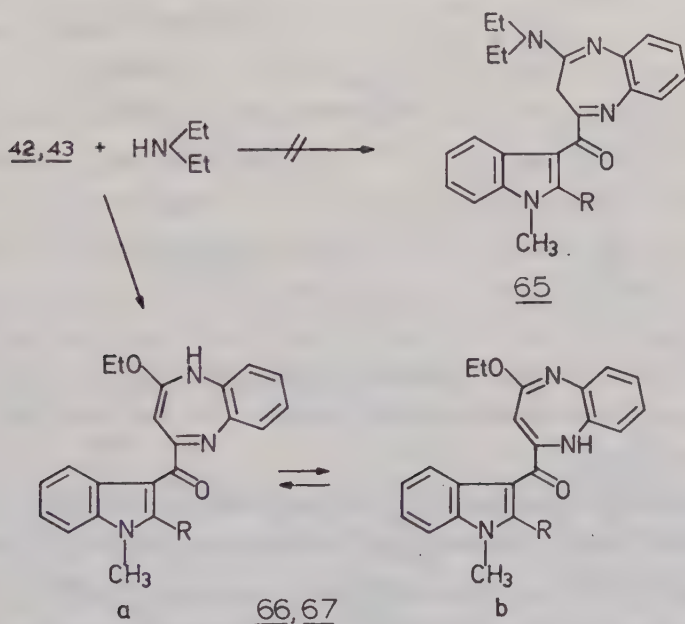


Abb.28: NMR-Spektrum von 67 in DMSO-d₆

42 und 43 erwiesen.

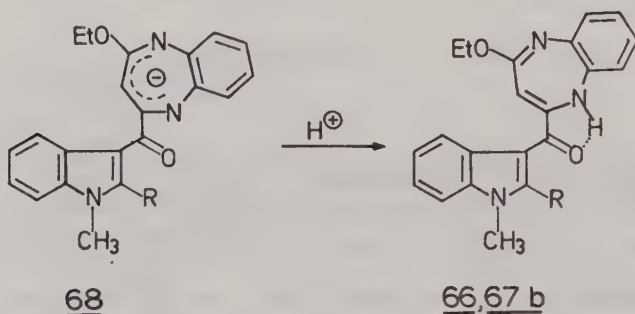
In den IR-Spektren der Isomeren erscheint eine neue Bande bei 3200 cm^{-1} .

Die NMR-Spektren zeigen nicht mehr die CH_2 -Gruppe der Ausgangsverbindung, sondern statt dessen ein Vinylproton (bei $\delta 5,55$) und unter den aromatischen Protonen ein weiteres H (Abb.28). Die Isomeren müssen demnach die Struktur 66 bzw. 67 haben:



Verb.	R	λ_{max} (nm)
66	H	209, 320
67	OEt	211, 246, 311

Den NMR-Spektren nach liegt jeweils nur eines der Tautomeren a oder b vor. Auffallend ist, daß das Signal für das NH-Proton nicht D₂O-austauschbar ist. Dies ist mit gebotener Vorsicht als Argument für die Struktur b zu verwenden: Hier könnte – wenn auch sonst ungewöhnlich – Stabilisierung durch eine Wasserstoffbrückenbildung über einen Fünfring erfolgen.



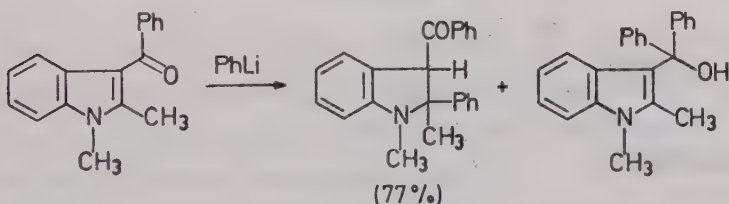
Die Isomerisierung von 42/43 zu 66/67, die durch einfaches Erhitzen nicht beobachtet wird, dürfte über das Anion 68 verlaufen.

Diese Beschreibung vermag allerdings nicht zu erklären, warum mit anderen Basen diese Isomerisierung nicht erreicht werden konnte. Mit Natriumäthylat in absolutem Äthanol isolierten wir ausschließlich die Ausgangsverbindung, mit Benzylamin trat beim Erhitzen auf 120° Spaltung zum Oxalsäurebisbenzylamid 28 ein.

Ein anderer Fall der hier beobachteten Isomerisierung der 3H-1,5-Benzodiazepine ist u.W. in der Literatur nicht beschrieben. 1H-1,5-Benzodiazepine können sonst nur bei

Fixierung der Doppelbindung durch geeignete Substituenten hergestellt werden ^{73-76,92,93}).

Mit der Absicht, das Anion 68 herzustellen, wurde 43 bei -60° unter Stickstoff mit einem zweifachen Überschuß Butyllithium umgesetzt. Es trat Gasentwicklung ein. Nach dem Ansäuern erhielt man ein Gemisch, aus dem in geringer Ausbeute eine neue Verbindung isoliert werden konnte. Nach der Analyse und dem Massenspektrum handelt es sich formal um ein Additionsprodukt von Butan an 43. Es ist mehrfach beschrieben worden, daß sich lithiumorganische Verbindungen - besonders bei niedrigen Temperaturen - an Doppelbindungen addieren ^{51,69-72}). Bei Indolylketonen stellte J.Szmuskovikz fest ⁶⁷⁾, daß neben der Reaktion der metallorganischen Verbindungen mit der CO-Gruppe Addition an den Indolring stattfindet, wenn die 2-Stellung substituiert ist. In 2-Stellung nicht substituierte 1-Alkylindole werden dagegen von Butyllithium metalliert ⁷²⁾.

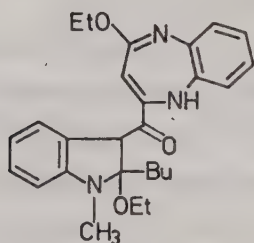


43 könnte analog reagiert haben, es war aber auch mit Reaktionen an der C=N-Doppelbindung des Benzodiazepin-Ringes zu rechnen.

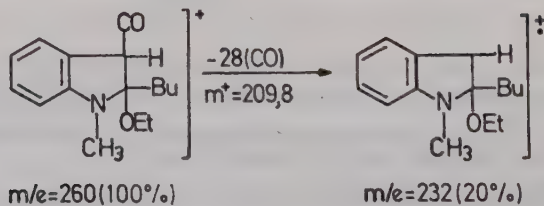
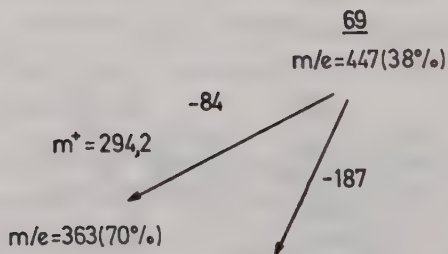
Die neue Substanz zeigt im IR-Spektrum eine Carbonyl-Absorption bei 1690 cm^{-1} , wie sie bei dem Acyldihydroindol 62 beobachtet wurde.

Auch ihr Massenspektrum, in dem der für die Ausgangsverbindung typische Basispeak bei $m/e = 202$ fehlt, weist auf das Vorliegen einer 3-Acyldindolin-Struktur hin.

Demnach formulieren wir die fragliche Verbindung als 2-Butylindol 69:



69 (216,260)



Zerfall von 69

Das NMR-Spektrum (Abb.29) von 69 zeigt ein 1 H - Singulett bei δ 5,8 für 1 Vinylproton; der Benzodiazepinring liegt demnach wieder in der "NH-Form" vor.

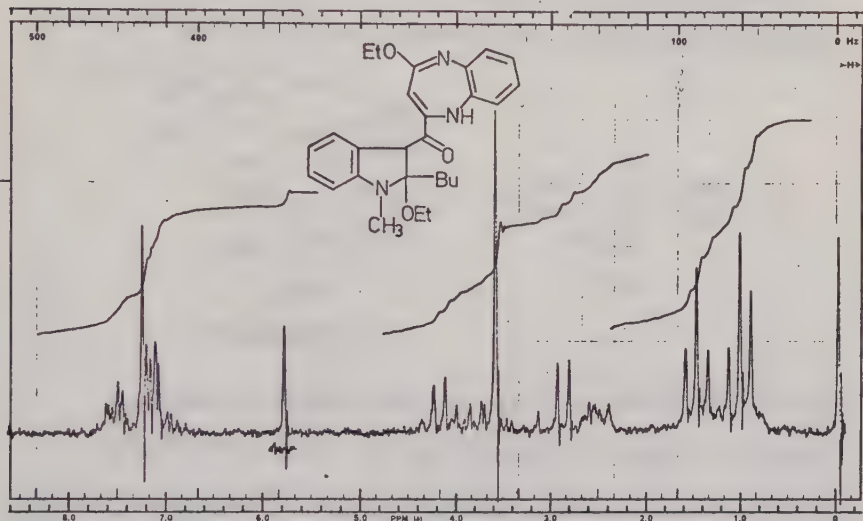


Abb.29: NMR-Spektrum von 69 in CDCl₃

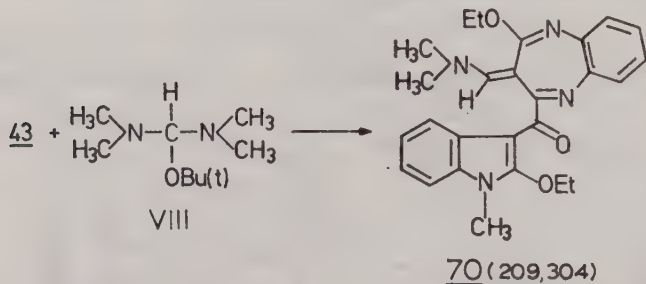
Bemerkenswert an der Verbindung 69 ist, daß keine Äthanolabspaltung unter Rückbildung des heteroaromatischen Indol-systems eintrat. Diese konnte weder thermisch erreicht noch im Massenspektrum nachgewiesen werden.

Umsetzungen mit Carbonylverbindungen

Um schließlich eine CH-Acidität der CH₂-Gruppe der Benzodiazepine 42 und 43 doch noch nachzuweisen, wurde ihre Fähigkeit zu Kondensationen mit Carbonylverbindungen unter-

sucht.

Reaktionen konnten weder mit Benzaldehyd noch mit Dimethylformamiddimethylacetal erreicht werden. Nur mit dem sehr reaktionsfreudigen Esteraminal VIII und 43 erhielten wir das erwartete Kondensationsprodukt, das Enamin 70:



Die Struktur kann mit Hilfe des NMR-Spektrums (Abb.30) festgelegt werden: Die CH_2 -Gruppe der Ausgangsverbindung

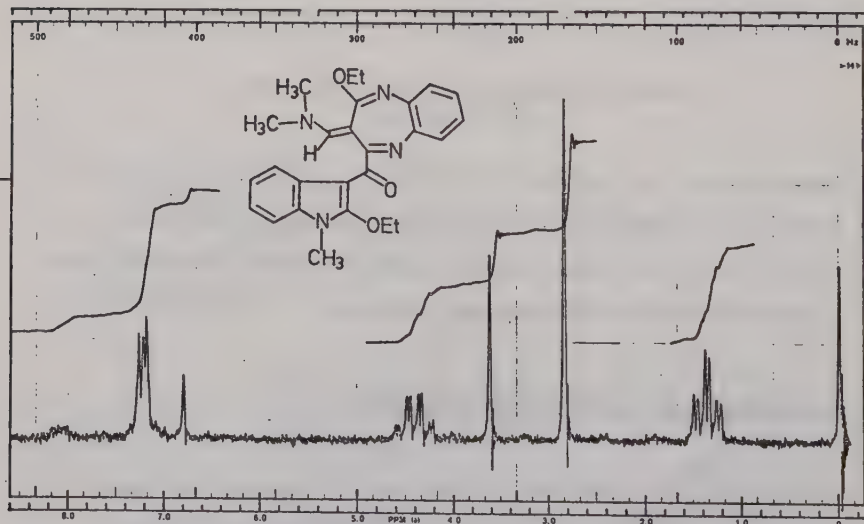
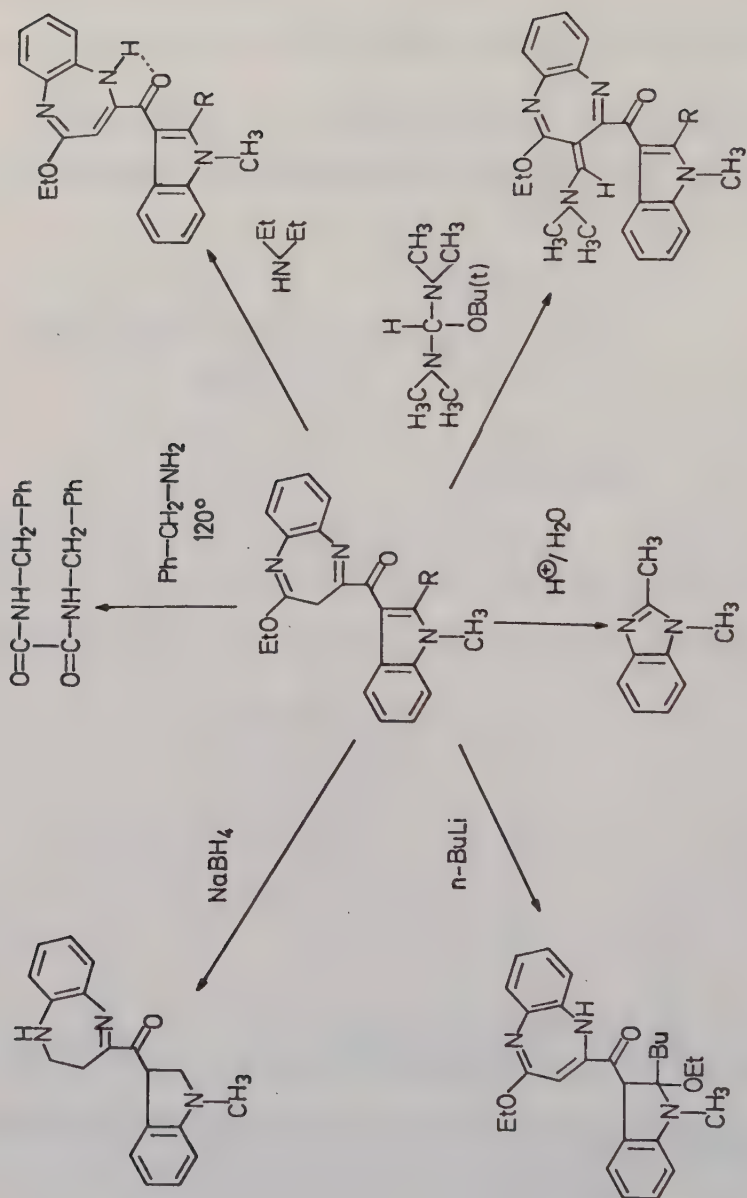


Abb.30: NMR-Spektrum von 70 in CDCl_3

fehlt, neu treten zwei Signale für ein Vinylproton (bei $\delta 6,9$) und für die Dimethylamino-Gruppe (bei $\delta 2,9$) auf.

Kondensationen von 1,5-Benzodiazepinen mit Carbonylverbindungen in 3-Stellung sind bis jetzt nur in seltenen Fällen beschrieben worden ⁹⁰⁾.



Zusammenfassung

Es werden die Herstellung einiger Phenyl- und Indolyl-glyoxyloylketenacetale und ihre Reaktionen beschrieben.

Die sehr reaktiven Verbindungen lassen sich zu β,γ -Diketoestern hydrolysieren bzw. zum α -Diketon decarboxylieren; mit Aminen entstehen die entsprechenden Glyoxyloylketen-O,N-acetale; in zwei Fällen wurden Aminale isoliert.

Mit geeigneten bifunktionellen Aminen reagieren die Glyoxyloylketenacetale zu acylierten Heterocyclen (Pyrazolen, Pyrimidinen und 1,5-Benzodiazepinen). Der 1,4-Dicarbonylcharakter tritt nur bei der Umsetzung mit Hydrazin zu alkylierten Pyridazonen hervor.

Eines der dabei erhaltenen heterocyclischen Indolyl-Ketone wird durch Natriumborhydrid bzw. Butyllithium zum Indolin-Keton reduziert. 2-Äthoxyl-substituierte Indolyl-Ketone können in Isoxazolo[5,4-b]indol- und Pyrimido[4,5-b]indol-derivate überführt werden.

CH-acide Verbindungen wie Malodinitril und Cyanessigester addieren sich alkali-katalysiert an Glyoxyloylketenacetale; bei der Aufarbeitung bilden sich 6-Acyl-4-hydroxy-2-pyridone. Zum Vergleich wurde Benzoylketenacetal in gleicher Weise zum 6-Phenyl-4-hydroxy-2-pyridon cyclisiert.

Die bei der Umsetzung von Glyoxyloylketenacetalen erhaltenen 3H-1,5-Benzodiazepin-Derivate besitzen schwach acide Methylen-

gruppen, die nur mit den sehr reaktionsfreudigen Ester-
aminalen reagieren. Mit Basen wie Diäthylamin tritt Iso-
merisierung zu 1H-1,5-Benzodiazepinen, mit Säuren Ring-
kontraktion zu 1,2-Dimethylbenzimidazol ein.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Physikalische Meßgeräte

Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli, Hersteller:
W. Büchi

UV-Spektralphotometer Modell 25, Hersteller: Beckmann

IR-Spektrometer Modell 247, Hersteller: Perkin-Elmer

Kernresonanzspektrometer A-60-A und T-60, Hersteller: Varian

Massenspektrometer CH 7, Hersteller: Varian

CHN-Analyser Modell 185, Hersteller: Hewlett und Packard

Ein Teil der Elementaranalysen wurde im mikroanalytischen
Labor I. Beetz, Kronach, durchgeführt.

Physikalische Daten

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf die einmal umkristallisierte und getrocknete Substanz.

Schmelzpunkte sind in °C, nicht korrigiert, angegeben.

Sofern bei den Spektren nichts anderes vermerkt ist, gelten folgende Bedingungen:

UV-Spektren: äthanolische Lösungen

KOH = Lösung in 0,05 N äthanolischer KOH

HCl = " " 0,01 N wässriger HCl

Die nach den Wellenlängen in Klammern aufgeführten Werte stellen den Logarithmus des Extinktionskoeffizienten ϵ dar.

IR-Spektren: KBr-Presslinge

NMR-Spektren: Lösungen in DMSO- d_6

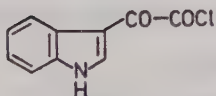
Sämtliche Spektren wurden bei 60 MHz aufgenommen, die Zahlenwerte beziehen sich auf die δ -Skala, TMS als innerer Standard.

Massenspektren: Die nach den m/e-Werten in Klammern angegebenen Zahlen stellen die relativen Intensitäten der einzelnen Bruchstücke dar.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Indol-3-yl-glyoxyl-säurechloride ^{8,79)}:

Zu einer Lösung von 110 mmol Indolverbindung in 250 ml absol. Äther tropft man unter ständigem Rühren bei 0° langsam 15 ml Oxalylchlorid. Die sich abscheidenden Kristalle werden nach 1 h abgesaugt, mit kaltem absol. Äther gewaschen und i.Vak. über P₂O₅ getrocknet.

1. Indol-3-yl-glyoxylsäurechlorid ^{8,79)} (4)



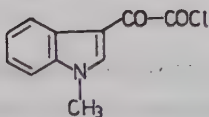
Aus 14 g Indol.

Gelbe Kristalle vom Schmp. 136°
(Lit.⁷⁹⁾: 136°)

Ausbeute: 90% d.Th.

C₁₀H₆ClNO₂ (207,6)

2. (1-Methylindol-3-yl)-glyoxylsäurechlorid ^{8,79)} (5)



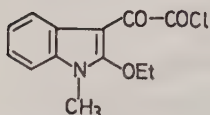
Aus 14,4 g 1-Methylindol ⁸⁰⁾.

Gelbe Kristalle vom Schmp. 118°
(Lit.⁷⁹⁾: 113°)

Ausbeute: 72% d.Th.

C₁₁H₈ClNO₂ (221,6)

3. (2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-glyoxylsäurechlorid (6)



Aus 19,2 g 2-Äthoxy-1-methylindol ⁸¹⁾

Gelbliche Kristalle vom Schmp. 76°

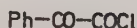
Ausbeute: 65% d.Th.

C₁₃H₁₂ClNO₃ (265,7)

IR: 1790, 1620 cm⁻¹

Mol.Masse: 265/267 (ms)

4. Phenylglyoxylsäurechlorid ⁹⁾ (7)

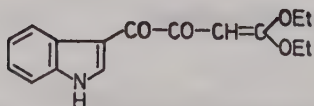


7,5 g (5mmol) Phenylglyoxylsäure ⁸²⁾ und 25 g (20 mmol)

Oxalylchlorid werden 6 h unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt das überschüssige Oxalylchlorid und destilliert den verbleibenden Rückstand i.Vak.

Farbloses Öl, Sdp._{0,1}: 85° (Lit. ⁹⁾: Sdp_{9,5} : 91°)

5. 4,4-Diäthoxy-1-(3-indolyl)-3-buten-1,2-dion (8)



Zu 6 g (5 mmol) Ketendiäthylacetal ⁸³⁾ tropft man unter

Feuchtigkeitsausschluß und Eiskühlung langsam 1 g (5 mmol) 4.

Das überschüssige Ketenacetal wird nach 1/2 std. Erhitzen i.Vak. weitgehend entfernt und der harzige, dunkelbraune

Rückstand mit Äthanol versetzt. Nach einiger Zeit scheidet sich Indol-3-yl-glyoxylsäureäthylester ab, der durch eine Glasfritte abgesaugt wird.

Das Filtrat wird zur Trockne eingengt, mit wenig Äther versetzt und auf einen Tonteller gepreßt. Die Kristalle werden mit Diisopropyläther gründlich gewaschen.

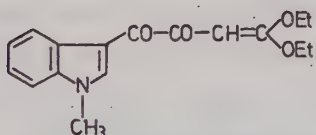
Die Waschflüssigkeit wird zur Gewinnung von 13 weiterverwendet. Farblose Kristalle (aus Essigester) vom Schmp. 104° . Ausbeute (Rohprodukt): 0,035 g (2,5%).

$C_{16}H_{17}NO_4$ (287,3)

IR: 3240, 3000, 1635 - 1600 cm^{-1}

Mol.-Masse: 287 (ms)

6. 4,4-Diäthoxy-1-(1-methylindol-3-yl)-3-buten-1,2-dion (9)



In 7 g (6 mmol) Ketendiäthylacetal ⁸³⁾ werden bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluß 2,2 g (1 mmol) 5 eingetragen. Nach einstündigem Erhitzen auf 80° verdünnt man mit dem gleichen Volumen absol. Äther. Beim Erkalten fallen gelbe Kristalle aus. Schmp. 103° (aus Äthanol), Ausbeute: 2,6 g (86%).

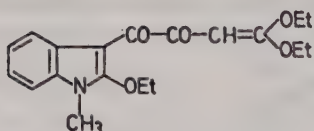
$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,3)

Ber. C 67,77 H 6,31 N 4,65

Gef. C 67,89 H 6,50 N 4,53

UV (EtOH):	268 (4,26); 311 (4,19) nm
(KOH):	261 (4,27); 305 (4,09) nm
NMR:	δ 8,15-8,35(2H,m); 7,2-7,7(3H,m); 5,15(1H,s); 4,2(2H,q,J=7Hz); 4,15(2H,q,J=7Hz); 3,85(3H,s); 1,35(3H,t,J=7Hz); 1,0(3H,t, J=7Hz).
MS:	m/e = 302(3); 301(8,M ⁺); 273(17); 228(15); 159(55); 158(100); 143(93); 130(50); 115(77); 103(43); 87(100).

7. 4,4-Diäthoxy-1-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-buten-
1,2-dion (10)

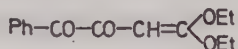


Analog 9 aus 7 g (6 mmol) Ketendiäthylacetal und 2,6 g
(1, mmol) 6. Blaßgelbliche Kristalle (aus Äthanol)
vom Schmp. 106°, Ausbeute: 2,7 g (78%).

C ₁₉ H ₂₃ NO ₅	(345,4)
Ber.	C 66,07 H 6,71 N 4,06
Gef.	C 65,92 H 6,64 N 3,87
UV:	211 (4,75); 246 (4,61); 267 (4,69) 300 (4,44) nm
IR:	3000, 1635 (Sch), 1590 cm ⁻¹

NMR: δ 8(1H,m); 7,15-7,6(4H,m); 4,75(1H,s);
 3,8-4,25(6H,m); 3,8(3H,s); 1,35(3H,t,
 $J=7\text{Hz}$); 1,30(3H,t, $J=7\text{Hz}$); 0,8(3H,t, $J=7\text{Hz}$).
 MS: $m/e = 346(3); 345(12, M^+); 317(8); 202(70);$
 $174(75); 150(60); 143(85); 115(30); 87(47);$
 $43(100).$

8. 4,4-Diäthoxy-1-phenyl-3-buten-1,2-dion (11)



Zu 11 g (100 mmol) Ketendiäthylacetal werden 1,7 g (10 mmol) 7 unter Kühlung und Feuchtigkeitsausschluß getropft. Dann erhitzt man 30 min auf 80° und entfernt anschließend alles bei dieser Temperatur Flüchtige im Wasserstrahlvakuum. Die erkaltete Lösung wird mit dem gleichen Volumen absol. Äther verdünnt und auf -60° abgekühlt. Nach längerem Stehen scheidet sich ein Kristallisat ab, das bei -60° aus Äther umkristallisiert wird.

Farblose, an der Luft sofort zerfließende Kristalle vom Schmp. 39° , Ausbeute: 1,3 g (52%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (248,3)

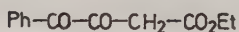
UV (Cyclohexan): 244 nm

IR: 3000, 1740, 1680, 1650, 1600, 1580 cm^{-1}

NMR: δ 8,0(2H,m); 7,4-7,8(3H,m); 5,75(1H,s);
 4,3(4H,q); 1,3(6H,t).

Mol.-Masse: 248 (ms).

9. 4-Phenyl-3,4-dioxo-buttersäureäthylester (12)



1 g 11 wird in Äther gelöst und mit 1N HCl ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird anschließend mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers wird der ölige, braune Rückstand i.Vak. destilliert.

Farbloses Öl, Sdp._{0,01}: 90°

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (220,2)

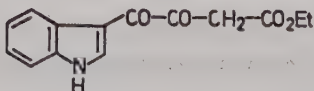
UV: 200(4,25); 243(4,04); 278(3,74) nm

IR (Film): 3000, 1740, 1690 cm^{-1}

NMR: δ 7,9-8,2(2H,m); 7,4-7,8(3H,m); 6,0(0,08H,s); 4,3(2H,s); 4,2(2H,q,J=7Hz); 1,25(3H,t, J=7Hz).

Mol.-Masse: 220 (ms).

10. 4-(3-Indolyl)-3,4-dioxo-buttersäureäthylester (13)



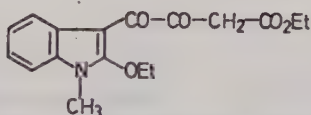
Das beim Waschen von 8 mit Diisopropyläther erhaltene Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp. 145°, Ausbeute (Rohprodukt): 0,004 g (3,1%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (259,3)

UV (EtOH):	210, 246, 324 nm
(KOH):	269, 336 nm
IR:	3240, 3000, 1720, 1640-1605 cm ⁻¹
NMR:	δ12,8(1H, breites s, D₂O); 8,5(1H, d); 8,5(1H, m); 4,4(2H, q, J=7Hz); 3,4(2H, breites s); 1,35(3H, t, J=7Hz).
Mol.-Masse:	259 (ms).

11. 4-(2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3,4-dioxo-buttersäure-
äthylester (15)

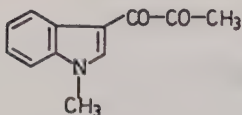


1,03 g (3 mmol) 10 werden in Äther suspendiert und bis zur völligen Lösung mit 1N HCl geschüttelt. Die ätherische, gelb gefärbte Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Äthers am Rotationsverdampfer wird der Rückstand aus Diisopropyläther umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 67°,
Ausbeute: 0,86 g (90%).

C ₁₇ H ₁₉ NO ₅	(317,4)
Ber.	C 64,35 H 5,99 N 4,42
Gef.	C 64,62 H 5,84 N 4,35
UV (EtOH):	245(4,10); 254-264(4,03); 311(4,01) nm
(KOH):	247(4,40); 265(4,45); 305(4,26) nm

IR: 3000, 1730, 1710, 1615 cm^{-1}
 NMR: δ 7,95-8,2(1H,m); 7,3(3H,m); 4,3(4H,2d,
 $J=7\text{Hz}$); 3,95(2H,s); 3,65(3H,s); 1,5(3H,t,
 $J=7\text{Hz}$); 1,2(3H,t, $J=7\text{Hz}$).
 MS: $m/e = 318(6)$; $317(33, \text{M}^+)$; $272(13)$; $244(6)$;
 $203(43)$; $202(100)$; $175(39)$; $174(88)$;
 $146(22)$; $117(37)$; $105(48)$; $91(60)$; $77(37)$.

12. 1-(1-Methylindol-3-yl)-propan-1,2-dion (16)



1 g (3mmol) 9 wird in 50 ml Äther suspendiert und mit konz. HCl geschüttelt, bis eine klare Lösung eintritt. Die mit Wasser neutral gewaschene Ätherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und dann zur Hälfte eingengt. Aus dieser Lösung kristallisiert nach mehreren Tagen im Kühlschrank 16 aus.

Gelbe Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 94° ,

Ausbeute: 0,36 g (60%)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (201,2)

Ber. C 71,64 H 5,47 N 6,97

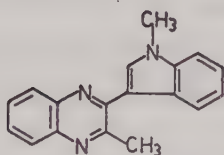
Gef. C 71,23 H 5,20 N 6,78

UV (EtOH): 210(4,47); 261(3,94); 327(3,88) nm

(KOH): 219(4,29); 253(4,07); 307(3,96) nm

IR: 1710, 1615, 1515 cm^{-1}
 NMR: δ 8,35-8,6 (1H,m); 8,25 (1H,s); 7,35 (3H,m);
 3,85 (3H,s); 2,55 (3H,s).
 Mol.-Masse: 201 (ms).

13. 2-(1-Methylindol-3-yl)-3-methylchinoxalin (17)



1 g (5 mmol) 16 (in 25 ml Äthanol gelöst) und 0,55 g (5mmol) o-Phenylendiamin werden 15 min erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich gelbe Kristalle ab.

Schmp. 139⁰ (aus Äthanol), Ausbeute: 1,1 g (82%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (273,3)

Ber. C 79,09 H 5,53 N 15,37

Gef. C 78,29 H 5,42 N 15,61

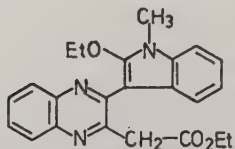
UV: 217, 267, 405 nm

IR: 3050, 1610, 1550 cm^{-1}

NMR: δ 8,6-8,8 (1H,m); 8,25 (1H,s); 7,2-8,2 (7H,m); 4,0 (3H,s); 3,0 (3H,s).

Mol.-Masse: 273 (ms).

14. 3-Äthoxycarbonylmethyl-2-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-
chinoxalin (18)



Analog 17 aus 0,95 g (3 mmol) 15 und 0,32 g (3 mmol) o-Phenylendiamin. Der Alkohol wurde entfernt und der harzige Rückstand schichtchromatographisch gereinigt (Kieselgel Merck, Laufmittel: Benzol, Essigester 8:2).
Dunkelbraune, viskose Flüssigkeit vom Sdp. 160°,
Ausbeute: 0,75 g (64%).

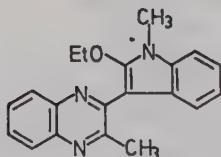
$C_{23}H_{23}N_3O_3$ (389,5)

IR: 2950, 1725, 1610, 1550 cm^{-1}

NMR: δ 8,0-8,3 (2H, m); 7,6-7,95 (2H, m); 7,0-7,6 (4H, m); 4,3 (2H, s); 4,2-3,8 (7H, m, davon 2q, J=7Hz); 0,9-1,4 (6H, 2t).

Mol.-Masse: 389 (ms).

15. 2-(2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-methylchinoxalin (19)



1,17 g (3 mmol) 18 werden mit 1,7 g (30 mmol) KOH, 5 ml Wasser

und 10 ml Äthanol versetzt und 30 min zum Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wird mit 30 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformextrakte werden mit 3N HCl und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgedampft.

Gelbe Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 194 °,

Ausbeute: 0,88 g (93%).

$C_{20}H_{19}N_3O$ (317,4)

Ber. C 75,69 H 6,03 N 13,24

Gef. C 75,74 H 5,60 N 13,43

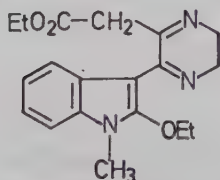
UV: 217, 275, 387 nm

IR: 1605, 1555 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 7,95-8,3(2H,m); 7,0-7,9(6H,m); 4,0(2H,q, J=7Hz); 3,7(3H,s); 2,8(3H,s); 1,25(3H,t, J=7Hz).

Mol.-Masse: 317 (ms).

16. 2-Äthoxy-1-methyl-3-(3-äthoxycarbonylmethyl-5,6-dihydro-pyrazin-2-yl)-indol (20)



Analog 17 aus 0,95 g (3 mmol) 15 und 0,2 g (3 mmol) Äthylen-

diamin ohne Erhitzen.

Gelbe Kristalle vom Schmp. 115° (aus Äthanol),

Ausbeute: 0,53 g (53%).

$C_{19}H_{23}N_3O_3$ (341,3)

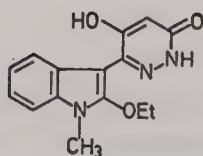
UV: 226, 273, 335

IR: 1670, 1605 cm^{-1}

NMR: δ 7,8-8,1(1H,m); 7,0-7,6(3H,m); 3,7-4,6
(8H,m); 3,7(3H,s); 3,2-3,4(2H,m); 1,4
(3H,t); 1,1(3H,t).

MS: $m/e = 342(30); 341(95, M^+); 312(19); 296(57);$
 $268(92); 240(100).$

17. 4-Hydroxy-3-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-6-pyridazon (21)



Analog 17 aus 0,95 g (3 mmol) 15 und 0,15 g Hydrazinhydrat.

Farblose Kristalle aus Dimethylformamid vom Schmp. 215° , die sich beim Stehen langsam rot färben.

Ausbeute: 0,17 g (20%).

$C_{15}H_{15}N_3O_3$ (285,3)

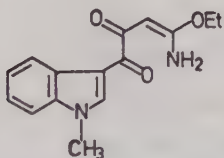
UV: 210(4,53); 252(4,25); 322(4,00) nm

IR: 3300-2300 (breit); Peak bei 3250, 1725,
1590 cm^{-1} .

NMR: δ 12,4 (1H, breit, D₂O); 7,05-8,3 (4H, m);
 6,05 (1H, s); 4,1 (2H, q, J=7Hz); 3,7 (3H, s);
 1,2 (3H, t, J=7Hz)

MS: m/e = 286 (25); 285 (96, M⁺); 257 (16);
 239 (39); 228 (27); 213 (19); 212 (20);
 211 (14); 202 (35); 175 (9); 174 (36); 173 (100);
 171 (35); 117 (43); 111 (64); 43 (95).

18. 4-Äthoxy-4-amino-1-(1-methylindol-3-yl)-3-buten-
1,2-dion (23)



1 g (3 mmol) 9 werden auf 20 ml konz. Ammoniak-Lösung (25%) gestreut und über Nacht stehen gelassen. Die Kristalle werden abgesaugt.

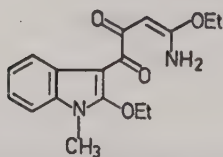
Farblose Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 114^o, Ausbeute: fast quantitativ.

C₁₅H₁₆N₂O₃ (272,3)
 Ber. C 66,18 H 5,88 N 10,29
 Gef. C 66,07 H 5,76 N 10,41

UV (EtOH): 208, 263, 335 nm
 (KOH): 261, 313 nm

IR: 3000, 1620, 1580 cm^{-1}
 NMR: δ 9,5 (1-2H, s); 8,6 (1H, s); 8,2 (1H, m);
 7,1-7,65 (3H, m); 5,4 (1H, s); 4,2 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$); 3,9 (3H, s); 1,3 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).
 Mol.-Masse: 272 (ms).

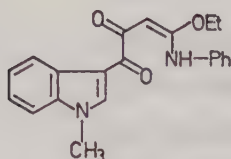
19. 4-Äthoxy-4-amino-1-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-
buten-1,2-dion (24)



Herstellung analog 23. Farblose Kristalle (aus Diisopropyl-
 äther/Äthanol) vom Schmp. 134° , Ausbeute: fast quantitativ.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (361,4)
 Ber. C 64,56 H 6,33 N 8,86
 Gef. C 64,32 H 6,28 N 9,02
 IR: 3350, 3150, 3010, 1620 cm^{-1}
 NMR: δ 9 (2H, s); 7,9-8,3 (1H, m); 7,1-7,7 (3H, m);
 5,0 (1H, s, D_2O); 4,3 (4H, 2q, $J=7\text{Hz}$); 3,65 (3H,
 s); 1,35 (6H, 2t, $J=7\text{Hz}$)
 MS: $m/e = 316(95, \text{M}^+)$; 271(8); 270(7); 243(13);
 203(79); 202(100); 174(89); 147(70); 117
 (42); 114(75); 86(66); 68(64).

20. 4-Äthoxy-4-anilino-1-(1-methylindol-3-yl)-3-buten-
1,2-dion (25)



Analog 17 aus (3 mmol) 9 und 0,3 g (3mmol) Anilin.

Gelbe Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 118°,

Ausbeute: 0,9 g (86%).

$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348,4)

Ber. C 72,41 H 5,75 N 8,05

Gef. C 72,50 H 5,10 N 8,18

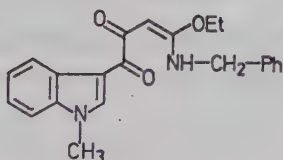
UV: 268, 362 nm

IR: 1620, 1570 cm^{-1}

NMR: δ 8,8 (1H, s); 8,2-8,5 (1H, m); 7,1-7,8 (8H, m);
5,85 (1H, s); 4,4 (2H, q, $J=7Hz$); 4,0 (3H, s);
1,5 (3H, t, $J=7Hz$).

Mol.-Masse: 348 (ms).

21. 4-Äthoxy-4-benzylamino-1-(1-methylindol-3-yl)-3-
buten-1,2-dion (26)



Herstellung analog 17 aus 0,9 g (3 mmol) 9 und 0,35 g (3 mmol)

9 und 0,35 g (3,3 mmol) Benzylamin. Gelbe Kristalle (aus Essigester) vom Schmp. 147°, Ausbeute: 0,9 g (85%).

$C_{22}H_{22}N_2O_3$ (362,4)

Ber. C 72,93 H 6,08 N 7,73

Gef. C 72,97 H 5,66 N 7,80

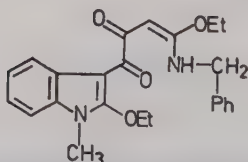
UV: 265(4,11); 344(4,31) nm

IR: 1620-1600, 1560 cm^{-1}

NMR: δ 11,1(1H, breites t, $J=6Hz, D_2O$); 8,75 (1H, s); 8,2-8,4(1H, m); 7,1-7,7(8H, m); 5,6(1H, s); 4,6(2H, d, $J=6Hz, D_2O:s$); 4,25(2H, q, $J=7Hz$); 3,9(3H, s); 1,35(3H, t, $J=7Hz$).

Mol.-Masse: 362 (ms).

22. 4-Äthoxy-4-benzylamino-1-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-buten-1,2-dion (27)

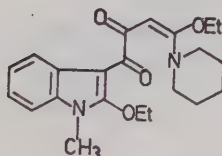


Herstellung analog 17 aus 0,95 g (3 mmol) 10 und 0,35 g (3,3 mmol) Benzylamin. Gelbliche Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 152°, Ausbeute: 1 g (83%).

$C_{24}H_{26}N_2O_4$ (406,5)

Ber.	C 70,94 H 6,40 N 6,90
Gef.	C 71,01 H 6,28 N 6,99
UV (EtOH):	207(4,53); 245(4,06); 315(4,25) nm
(KOH):	212(4,52); 245(4,09); 315(4,27) nm
IR:	1615, 1550 cm ⁻¹
NMR:	δ 10,6(1H, breites t, J=6Hz, D ₂ O); 7,8-8,1 (1H, m); 7,0-7,6(8H, m); 5,1(1H, s); 4,6 (2H, d, J=6Hz, D ₂ O:s); 4,25(4H, 2q, J=7Hz); 3,7(3H, s); 1,3(6H, 2t, J=7Hz).
Mol.-Masse:	406 (ms).

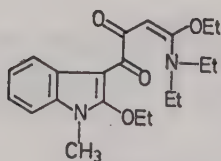
23. 4-Äthoxy-1-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-4-piperidino-
3-buten-1,2-dion (29)



0,95 g (3 mmol) 10 und 1 g (12mmol) Piperidin werden 1 h in 20 ml Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden Äthanol und Piperidin i.Vak. weitgehend entfernt; der Rückstand wird mit etwas Äther versetzt und auf Ton abgepreßt. Die erhaltenen Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 106°, Ausbeute: 0,27 g (23,5%).
 C₂₂H₂₈N₂O₄ (384,5)

UV (EtOH):	215, 245, 318 nm
(KOH):	225, 245, 318 nm
IR:	3000, 2950, 2860, 1605 cm ⁻¹
NMR:	δ7,9-8,25(1H,m); 7,25(3H,m); 5,0(1H,s); 4,5 und 4,3(4H,2d); 3,65(3H,s); 3,55 (4H,breites s); 1,7(6H,breites s); 1,4 (6H,t).
MS:	m/e = 385(17); 384(19,M⁺); 311(6); 202(42); 183(46); 182(100); 174(42); 154(59); 118(27); 86(33).

24. 4-Äthoxy-4-diäthylamino-1-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-
3-buten-1,2-dion (30)



Herstellung analog 29 aus 0,95 g (3 mmol) 10 und 7,3 g (100mmol) Diäthylamin ohne Lösungsmittel.

Farblose Kristalle (aus Diisopropyläther mit etwas Chloroform) vom Schmp. 93°, Ausbeute: 0,516 g (46%).

C₂₁H₂₈N₂O₄ (372,5)

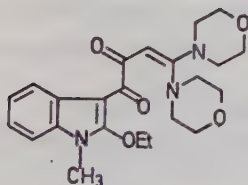
Ber. C 67,72 H 7,58 N 7,52

Gef. C 67,60 H 7,46 N 7,11

UV: 246(4,18); 267(4,20); 310(4,27) nm

IR: 2980, 2925, 1610 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3): δ 7,9-8,2(1H,m); 7,15-7,4(3H,m); 5,0(1H,s);
 4,5(4H,2q um 2Hz gegeneinander verschoben,
 $J=7\text{Hz}$); 3,65(3H,s); 3,45(4H,q, $J=7\text{Hz}$);
 1,0-1,7(12H,m durch Überlappung von 3t,
 $J=7\text{Hz}$).
 MS: $m/e = 373(4)$; $372(5, \text{M}^+)$; $317(6)$; $272(5)$;
 $202(100)$; $174(100)$; $143(29)$; $142(70)$;
 $74(60)$.

25. 1-(2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-4,4-dimorpholino-
3-buten-1,2-dion (31)



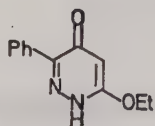
Herstellung analog 29 aus 1 g (12 mmol) Morpholin. Farblose Kristalle (aus Essigester) vom Schmp. 163° , Ausbeute: 0,4 g (31,5%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ (427,5)
 UV: 215(4,50); 246(4,17); 265(4,19); 328(4,4) nm
 IR: 3000, 2860, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 7,9-8,15 (1H,m); 7,2-7,35 (3H,m); 4,9 (1H,s); 4,5 (2H,q,J=7Hz); 3,4-3,8 (19H,m); 1,4 (3H,t,J=7Hz).

MS: m/e = 428(16); 427(16, M^+); 313(33); 225(100); 202(48); 174(50); 140(77); 86(28).

26. 6-Äthoxy-3-phenyl-4-pyridazon (32)



0,84 g (5 mmol) 11 in 20 ml absol. Äther und 0,3 g (6 mmol) Hydrazinhydrat werden 15 min zum Rückfluß erwärmt. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle ab.

Farblose Nadeln (aus Äthanol/Wasser) vom Schmp. 235° , Ausbeute: 0,87 g (81%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (216,2)

Ber. C 66,65 H 5,6 N 12,95

Gef. C 66,69 H 5,64 N 13,39

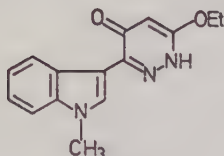
UV: 201(4,25); 251(4,24) nm

IR: 3150 (breit), 2975, 1590, 1570 cm^{-1}

NMR: δ 12(1H,s, D_2O); 7,65-7,85 (2H,m); 7,35-7,6 (3H,m); 6,15 (1H,s); 4,2 (2H,q,J=7Hz); 1,3 (3H,t,J=7Hz).

MS: m/e = 216(100, M^+); 200(68); 188(84); 119 (69); 104(95); 85(95); 77(95); 69(89).

27. 6-Äthoxy-3-(1-methylindol-3-yl)-4-pyridazon (33)



Herstellung analog 17 aus 1,5 g (5 mmol) 9. Farblose Kristalle (aus Dimethylformamid) vom Schmp. 261^o, Ausbeute: 0,97 g (72%).

C₁₅H₁₅N₃O₂ (269,3)

Ber. C 66,91 H 5,58 N 15,61

Gef. C 66,89 H 5,42 N 15,76

UV (EtOH): 212(4,54); 225(4,46); 260(4,15);
327(4,16) nm

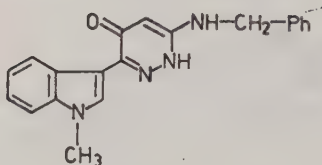
(KOH): 212(4,52); 229(4,53); 321(4,16) nm

IR: 2750 (breit), 1620 cm⁻¹

NMR: δ 13,1(1H, breites s, D₂O); 8,9(1H, s); 8,5(1H, m); 7,0-7,6(3H, m); 6,1(1H, s); 4,3(2H, q, J=7Hz); 3,9(3H, s); 1,45(3H, t, J=7Hz).

MS: m/e = 270(50); 269(82, M⁺); 254(27);
241(34); 158(9); 157(55); 156(100);
130(9); 129(16); 115(27).

28. 6-Benzylamino-3-(1-methylindol-3-yl)-4-pyridazon (35)



Analog 17 aus 1 g (3 mmol) 26 und 0,17 g (3,3 mmol) Hydrazinhydrat. Farblose Kristalle (aus Dimethylformamid) vom Schmp. 288°, Ausbeute: 0,73 g (74%).

$C_{20}H_{18}N_4O$ (330,4)

Ber. C 72,71 H 5,49 N 16,96

Gef. C 72,52 H 5,30 N 17,02

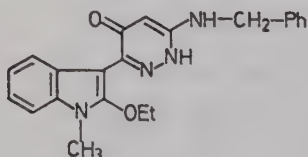
UV: 226(4,58); 258(4,05) nm

IR: 3220, 3120, 1620, 1580 cm^{-1}

NMR: δ 12,2(1H,s,breit, D_2O); 8,8(1H,s); 8,3-8,6 (1H,m); 6,8-7,6(9H,m); 5,6(1H,s); 4,45 (2H,d, D_2O :s,J=6Hz); 3,9(3H,s).

MS: m/e = 330(71, M^+); 158(3); 157(7); 156(50); 91(42); 44(100).

29. 6-Benzylamino-3-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-4-pyridazon (36)



Analog 17 aus 0,95 g (3 mmol) 27 und 0,17 g (3,3 mmol) Hydrazinhydrat. Farblose Kristalle (aus Dimethylformamid) Vom Schmp. 251⁰, Ausbeute: 0,830 g (74%).

C₂₂H₂₂N₄O₂ (374,5)

Ber. C 70,57 H 5,93 N 14,96

Gef. C 70,42 H 6,05 N 15,35

UV (EtOH): 227(4,60); 260(4,07) nm

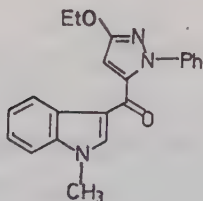
(KOH): 225(4,74); 280(4,08) nm

IR: 3240, 3075, 1615, 1550 cm⁻¹

NMR (schwerlös): δ 12,4(1H,breit,D₂O); 6,7-7,6(10H,m); 5,5(1H,s); 4,3(2H,d,D₂O,s); 4,1(2H,q); 3,5(3H,s); 1,1(3H,t).

MS: m/e = 375(30); 374(95,M⁺); 344(100); 330(50); 329(50); 158(20); 157(10); 156(40); 106(35); 91(98).

30. (1-Methylindol-3-yl)-(3-äthoxy-1-phenylpyrazol-5-yl)-keton (37)



Herstellung analog 17 aus 0,9 g (3 mmol) 9 und 0,35 g (3 mmol)

Phenylhydrazin. Farblose Kristalle (aus Dimethylformamid)

vom Schmp. 208°, Ausbeute: 0,7 g (69%).

$C_{21}H_{19}N_3O_2$ (345,4)

Ber. C 73,04 H 5,51 N 12,17

Gef. C 73,03 H 5,43 N 12,34

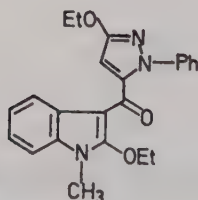
UV: 216, 253, 324 nm

IR: 1625, 1550 cm^{-1}

NMR: δ 8,35 (1H,s); 8,1-8,3 (1H,m); 7,2-7,7 (8H,m);
6,5 (1H,s); 4,3 (2H,q, J=7Hz); 3,95 (3H,s);
1,4 (3H,t, J=7Hz).

MS: m/e = 346(24); 345(100, M^+); 328(35);
317(9); 316(6); 300(15); 207(11); 158
(70); 157(2); 156(2); 130(24); 115(13);
77(30).

31. (2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-(3-äthoxy-1-phenyl-
pyrazol-5-yl)-keton (38)



Herstellung analog 17 aus 0,95 g (3 mmol) 10 und 0,35 g (3 mmol)

Phenylhydrazin. Farblose Kristalle (aus Dimethylformamid)
vom Schmp. 107°, Ausbeute: 0,76 g (65%).

$C_{23}H_{23}N_3O_3$ (389,5)

Ber. C 70,93 H 5,95 N 10,79

Gef. C 70,99 H 5,41 N 10,97

UV (EtOH): 210, 249, 318 nm

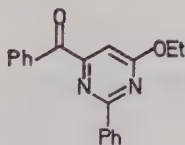
(KOH): 249, 313 nm

IR: 2990, 1620 (Sch), 1600 cm^{-1}

NMR: δ 7,15–7,8 (9H,m); 6,3 (1H,s); 4,35 und 4,25
(4H,2q,J=7Hz); 3,7 (3H,s); 1,45 und 1,25
(6H,2t,J=7Hz).

Mol.-Masse: 389 (ms).

32. 4(6)-Äthoxy-6(4)-benzoyl-2-phenylpyrimidin (39)



Eine Lösung von 0,84 g (5 mmol) 11 wird mit 0,66 g (5,5 mmol)
Benzamidin⁸⁴⁾ versetzt und 15 min erhitzt. Beim Abkühlen
und Einengen scheiden sich farblose Kristalle ab.
Schmp. 89° (aus Benzol), Ausbeute: 0,8 g (58%).

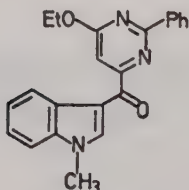
$C_{19}H_{16}N_2O_2$ (304,4)

Ber. C 75,07 H 5,31 N 9,21

Gef. C 75,23 H 5,18 N 9,04

UV: 265, 442 nm
 IR: 2990, 1660, 1585 cm^{-1}
 NMR: δ 8,25-8,7(2H,m); 8-8,25(2H,m); 7,2-7,9
 (6H,m); 7,2(1H,s); 4,65(2H,q,J=7Hz);
 1,45(3H,t,J=7Hz).
 MS: m/e = 305(72); 304(100,M⁺); 303(81);
 289(35); 276(85); 275(86); 261(54);
 248(50); 247(56); 233(30); 232(74);
 145(29); 144(41); 129(29); 105(87);
 104(76); 77(76).

33. (1-Methylindol-3-yl)-(6-äthoxy-2-phenylpyrimidin-4-yl)-
keton (40)



Eine Lösung von 0,125 g (5,5 mmol) Natrium in 15 ml absol.
 Äthanol wird mit 0,99 g (5,4 mmol) Benzamidiniumchlorid
 (Sesquihydrat) versetzt und bei Raumtemperatur so lange ge-
 rührt bis der Niederschlag von Natriumchlorid kristallin ge-
 worden ist. Dann saugt man durch eine Glasfritte ab, wäscht mit
 wenig absol. Äthanol und versetzt das Filtrat mit 1,5 g
 (5 mmol) 9. Anschließend wird 1/2 h unter Rückfluß erhitzt.

Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle ab.

Schmp. 181° (aus Benzol), Ausbeute: 1,3 g (73%).

$C_{22}H_{19}N_3O_2$ (357,4)

Ber. C 73,95 H 5,32 N 11,77

Gef. C 73,63 H 5,37 N 12,34

UV (EtOH): 204(4,72); 260(4,42); 330(3,97) nm

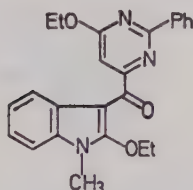
(KOH): 211(4,65); 260(4,41); 330(3,98) nm

IR: 3000, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 8,8(1H,s); 8,4-8,8(3H,m); 7,2-7,7(7H,m);
4,6(2H,q,J=7Hz); 3,8(3H,s); 1,4(3H,t,
J=7Hz);

Mol.-Masse: 357 (ms).

34. (2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-(6-äthoxy-2-phenyl-
pyrimidin-4-yl)-keton (41)



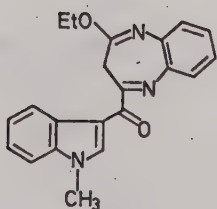
Herstellung analog 40 aus 1,58 g (5 mmol) 10.

Farblose Kristalle (aus Benzol) vom Schmp. 168° , Ausbeute:
1,4 g (70%).

$C_{24}H_{23}N_3O_3$ (401,5)

Ber.	C 71,82 H 5,74 N 10,47
Gef.	C 71,74 H 5,31 N 10,62
UV (EtOH):	203(4,68); 255(4,43); 310(4,04) nm
(KOH):	221(4,36); 257(4,38); 310(3,98) nm
IR:	3000, 1610, 1590 cm^{-1}
NMR:	δ 8,35-8,6(1H,m); 7,8-8,2(2H,m); 7,1-7,75 (6H,m); 7,05(1H,s); 4,7(2H,q,J=7Hz); 4,15 (2H,q,J=7Hz); 3,85(3H,s); 1,5(3H,t,J=7Hz); 1,0(3H,t,J=7Hz).
MS:	m/e = 402(29); 401(100, M^+); 373(52); 202 (30); 174(47); 117(21); 104(95).

35. (4-Äthoxy-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-(1-methylindol-
-3-yl)-keton (42)

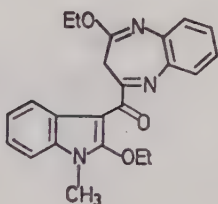


Aus 0,9 g (3 mmol) 9 und 0,33 g (3 mmol) o-Phenylendiamin analog 17.

Gelbe Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 141° , Ausbeute: 0,8 g (78%).

$C_{21}H_{19}N_3O_2$	(345,4)
Ber.	C 73,04 H 5,51 N 12,17
Gef.	C 72,92 H 5,69 N 12,44
UV (EtOH):	212(4,76); 350(4,11) nm
(HCl):	214, 263 (Sch); 380 nm
IR:	3000, 1640, 1610 cm^{-1}
NMR:	δ 8,9(1H,s); 8,4(1H,q); 7,15-7,85(7H,m); 4,3(2H,q,J=7Hz); 3,95(3H,s); 3,4(2H,ver- breitertes s); 1,3(3H,t,J=7Hz).
MS:	m/e = 345, 158, 130.

36. (4-Äthoxy-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-keton (43)



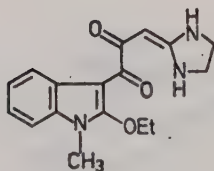
Analog 17 aus 0,95 g (3 mmol) 10 und 0,33 (3 mmol) o-Phenylendiamin.

Orange-gelbe Kristalle (aus Diisopropyläther) vom Schmp. 136° ,
Ausbeute: 0,88 g (75%).

$C_{23}H_{23}N_3O_3$ (389,5)

Ber.	C 70,95 H 5,91 N 10,80
Gef.	C 70,91 H 5,53 N 10,87
UV (EtOH):	211(4,66); 245Sch(4,27); 315(3,93) nm
(HCl):	194(3,94); 238(3,73); 316(3,17) nm
IR:	3000, 1640, 1610(Sch); 1605(Sch) cm^{-1}
NMR (CDCl_3):	δ 7,75-8,0(1H,m); 7,15-7,65(8H,m); 4,4 und 4,35(4H,je 1q,J=7Hz); 3,7(3H,s); 3,4(2H,s); 1,35(6H,t,J=7Hz).
MS:	m/e = 390(16); 389(58, M^+); 202(100); 174(88); 43(62).

37. 1-(2-Äthoxy-1-methylindol-3-yl)-3-(imidazolidin-2-yliden)-propan-1,2-dion (44)



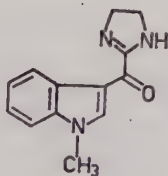
Analog 17 ohne Erhitzen aus 0,95 g (3 mmol) 10 und 0,2 g (3,3 mmol) Äthylendiamin.

Blaßgelbe Kristalle (aus Äthanol/Chloroform) vom Schmp. 179° , Ausbeute: 0,7 g (71%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (313,4)

Ber.	C 65,16 H 6,11 N 13,40
Gef.	C 65,71 H 5,87 N 13,18
UV (EtOH):	213, 272, 316 nm
(KOH):	222, 270, 316 nm
IR:	3350 (breit), 1610, 1560 cm^{-1}
NMR:	δ 9,2(1H, breit, D_2O); 7,8-8,1(1H, m); 7,1-7,6(4H, m, 1H D_2O); 4,75(1H, s); 4,35 (2H, q, $J=7\text{Hz}$); 3,5 und 3,6(7H, 2s); 1,3 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).
MS:	m/e = 314(4); 313(6, M^+); 295(5); 267(7); 240(4); 239(3); 238(4); 202(38); 174(23); 147(44); 118(39); 111(100).

38. (1H-2-Imidazolin-2-yl)-(1-methylindol-3-yl)-keton (45)

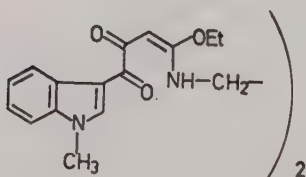


Aus 0,9 g (3 mmol) 9 in 25 ml Äthanol und 0,18 g (3 mmol) Äthylendiamin bei Raumtemperatur. Der ausfallende Niederschlag wird nach 3 h abgesaugt und aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert.

Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 172° , Ausbeute: 0,44 g (65%).

$C_{13}H_{13}N_3O$	(227,3)
Ber.	C 68,69 H 5,77 N 18,49
Gef.	C 68,37 H 5,66 N 19,22
UV (EtOH):	215, 264, 326 nm
(KOH):	223, 265, 326 nm
IR:	3190, 3060, 2900, 1670, 1580 cm^{-1}
NMR:	δ 8,3-8,55(3H,m); 7,05-7,7(3H,m); 3,7-4,0 (5H,m); 3,2-3,5(2H,m).
MS:	m/e = 227(44, M^+); 199(14); 198(34); 171(16); 170(41); 169(20); 159(32); 158(34); 155(24); 130(13); 115(11); 101(7).

39. N,N'-Bis-[1-äthoxy-4-(1-methylindol-3-yl)-3,4-dioxo-
butenyl]-äthylendiamin (46)



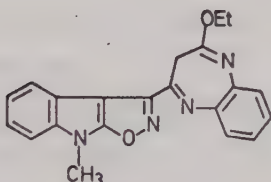
Analog 45 aus 0,9 g (3 mmol) 9 und 0,16 g (2,7 mmol) Äthylendiamin.

Gelbe Kristalle (aus Dimethylformamid) vom Schmp. 238°,
Ausbeute: 0,98 g (64%).

$C_{32}H_{34}N_4O_6$ (570,7)

Ber.	C 67,35 H 6,01 N 9,82
Gef.	C 67,20 H 5,65 N 10,07
UV:	196, 274 nm
IR:	1620(Sch), 1605, 1570 cm^{-1}
NMR:	δ 8,6(2H,s); 8,3-8,5(2H,m); 7,2-7,6(6H,m); 5,6(2H,s, D_2O); 4,3(4H,q, $J=7\text{Hz}$); 3,85(6H,s); 3,7(4H,breites s); 3,0 (2H,breites s, D_2O); 1,45(6H,t, $J=7\text{Hz}$).
MS:	$m/e = 570(4, \text{M}^+)$; 412(10); 321(5); 320(5); 293(14); 159(19); 158(100); 130(23); 111(29); 103(15); 77(15).

40. 3-(4-Äthoxy-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-8-methyl-
isoxazolo-[5,4-b]indol (47)



Eine Lösung von 1,17 g (3 mmol) 43 in 25 ml Äthanol wird unter Eiskühlung mit 0,11 g (3,3 mmol) kristallinem Hydroxylamin⁸⁵⁾ versetzt und 1 h gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Dimethylformamid umkristallisiert.

Farblose, bei Licht gelbliche Kristalle vom Schmp. 198°,
Ausbeute: 0,25 g (23%).

$C_{21}H_{18}N_4O_2$ (358,4)

Ber. C 70,38 H 5,06 N 15,63

Gef. C 69,56 H 5,06 N 15,11

UV (EtOH): 209, 245, 273, 319 nm

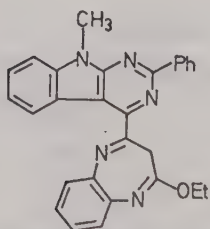
(KOH): 226, 275, 281, 320 nm

IR: 2975, 1605, 1590 cm^{-1}

NMR (CF_3CO_2D): δ 7,4-8,0 (8H,m); 4,6-5,1 (4H,m); 3,9
(3H,s); 1,7 (3H,t, $J=6Hz$).

Mol.-Masse: 358 (ms).

41. 4-(4-Äthoxy-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-9-methyl-
2-phenyl-pyrimido[4,5-b]indol (48)



Aus 1,17 g (3 mmol) 43 und 0,55 g (3 mmol) Benzamidinium-
chlorid (Sesquihydrat) analog 40.

Leicht gelbliche Kristalle (aus Dimethylformamid) vom

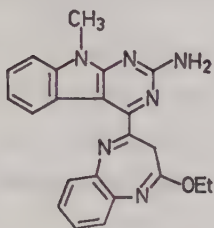
Schmp. 237⁰, Ausbeute: 0,07 g (5,6%).

C₂₈H₂₃N₅O (445,5)

UV: 222, 265(Sch) nm

Mol.-Masse: 445 (ms).

42. 2-Amino-4-(4-äthoxy-3H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-9-methyl-pyrimido[4,5-b]indol (49)



Aus 1,17 g (3 mmol) 43 und 0,3 g (3 mmol) Guanidinhydrochlorid analog 40.

Gelbe Kristalle (aus Essigsäureäthylester) vom Schmp. 214⁰, Ausbeute: 0,9 g (86%).

C₂₂H₂₀N₆O (384,4)

Ber. C 68,74 H 5,24 N 21,86

Gef. C 68,32 H 5,16 N 22,13

UV (EtOH): 218, 246-254 Sch, 360 nm

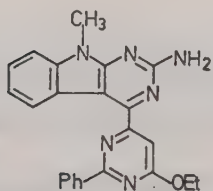
(KOH): 227, 246-254 Sch, 360 nm

IR: 3500, 3340, 3100, 1620, 1580 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 8,55(1H,dd); 7,1-7,8(7H,m); 5,2(2H, breites s,D₂O); 4,35(2H,q,J=7Hz); 3,8 und 3,75(5H,je 1s); 1,3(3H,t,J=7Hz).

MS: m/e = 385(8); 384(30,M⁺); 369(6); 341(5); 340(6); 339(12); 314(6); 313(5); 312(3); 174(6); 78(5); 58(90); 43(100).

43. 2-Amino-4-(6-äthoxy-2-phenylpyrimid-4-yl)-9-methyl-
pyrimido[4,5-b]indol (50)



Aus 1,2 g (3 mmol) 41 und 0,3 g (3 mmol) Guanidinhydrochlorid analog 40.

Gelbliche Kristalle (aus Dimethylformamid) vom Schmp. 165⁰,
Ausbeute: 0,09 g (8%).

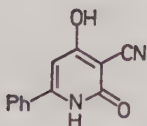
C₂₃H₂₀N₆O (396,5)

UV: 208, 260 nm

IR: 3300, 3200, 3975, 1605 cm⁻¹

MS: m/e = 397(29); 396(100,M⁺); 395(52); 104(62); 77(12).

44. 3-Cyano-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyridon (52)



Die Lösung von 0,23 g (10 mmol) Natrium in 50 ml absol. Äthanol wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0,66 g (10 mmol) frisch umkristallisiertem Malodinitril versetzt. Nach 1/2 h wird in diese Lösung bei 0° 2,2 g (10 mmol) Benzoylketendiäthylacetal⁸⁶⁾ eingebracht und 6 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Danach gießt man auf 50 g Eis und säuert mit 3N HCl an. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Wasser nachgewaschen und aus Dioxan umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp. 288°, Ausbeute: 0,39 g (18%).

$C_{12}H_8N_2O_2$ (212,2)

Ber. C 67,92 H 3,80 N 13,20

Gef. C 68,24 H 3,78 N 13,31

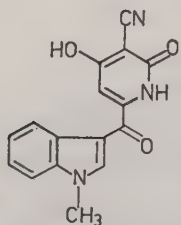
UV: 216(4,31); 243(4,51); 285(4,12) nm

IR: 3290, 3120, 2230, 1655, 1630, 1610 cm^{-1}

NMR: δ 8,8(2H, breites s, D_2O); 7,8–8,1(2H, m); 7,4–7,7(3H, m); 6,75(1H, s).

MS: m/e = 213(41); 212(100, M^+); 211(59); 185(22); 184(97); 155(18); 129(59); 105(40); 103(33); 102(90); 77(76).

45. 3-Cyano-4-hydroxy-6-(1-methylindol-3-carbonyl)-
2-pyridon (53)



Analog 52 aus 3 g (10 mmol) 9. Der schwer lösliche Niederschlag wurde zur Reinigung mit Eisessig ausgekocht.
Gelbe Kristalle vom Schmp. 294° (Zers.), Ausbeute: 0,35 g (12%).

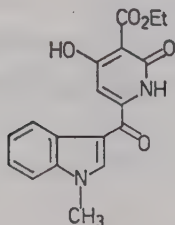
$C_{16}H_{11}N_3O_3$ (293,3)

UV: 210, 235, 340 nm

NMR: δ 8,5 (2H, breites s, D_2O); 8,15 (1H, s); 7,6-
8,0 (1H, m); 6,8-7,3 (3H, m); 6,25 (1H, s);
3,65 (3H, s).

MS: $m/e = 293(M^+)$, 158, 130.

46. 3-Äthoxycarbonyl-4-hydroxy-6-(1-methylindol-3-carbonyl)-
2-pyridon (54)

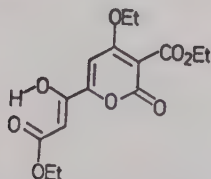


a) Analog 52 aus 1,6 g (10 mmol) Malonsäurediäthylester.
 Farblose Kristalle (aus Dimethylformamid) vom Schmp. 240^o,
 Ausbeute: 0,38 g (11%).

b) Analog 52 aus 1,3 g (10 mmol) Malonsäuredimethylester.
 Ausbeute: 0,3 g (8%).

$C_{18}H_{16}N_2O_5$ (340,3)
 Ber. C 63,53 H 4,74 N 8,24
 Gef. C 63,63 H 4,99 N 8,80
 UV: 209(4,60); 237(4,54); 265(4,14) Sch;
 347(4,09) nm
 IR: 3400, 3290, 3125, 1720, 1675, 1595 cm^{-1}
 NMR: δ 8,9(2H, breites s, D_2O); 8,6(1H, s);
 8,2-8,4(1H, m); 7,2-7,7(3H, m); 6,55(1H, s);
 4,25(2H, q, $J=7Hz$); 4,0(3H, s); 1,3(3H,
 t, $J=7Hz$).
 MS: $m/e = 341(16)$; $340(73, M^+)$; 268(46); 212
 (13); 159(100); 158(100); 130(46);
 103(41); 77(41).

47. 6-(2-Äthoxycarbonyl-1-hydroxy-äthen-1-yl)-4-äthoxy-2H-pyran-2-on-3-carbonsäureäthylester (55)



Analog 52 aus 1,6 g (10 mmol) Malonsäurediäthylester und

1,4 g (5 mmol) Oxalylketendiäthylacetal ⁸⁶⁾. Das beim Ansäuern ausfallende Gemisch wird schichtchromatographisch getrennt (Fließmittel: Benzol-Äthylacetat 8:2, Kieselgel-Dickschichtplatte Merck).

Die höchste gelbe Zone wird mit Äthylacetat eluiert.

Gelbe Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 85°, Ausbeute:

0,25 g (15%).

C₁₅H₁₈O₈ (326,3)

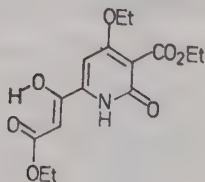
UV: 362 nm

IR: 3000, 1730, 1705, 1675, 1640 Sch, 1610 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 12,2 (1H, s, D₂O); 6,8 (1H, d, J=2Hz); 5,8 (1H, d, J=2Hz); 4,3 und 4,25 (6H, 2q, J=7Hz); 1,3 und 1,25 (9H, 3t, J=7Hz).

MS: m/e = 327(10); 326(53, M⁺); 281(56); 280(47); 254(50); 235(50); 208(82); 163(30); 138(35); 111(32); 86(32); 69(64); 43(100).

48. 6-(2-Äthoxycarbonyl-1-hydroxy-äthen-1-yl)-4-äthoxy-2-pyridon-3-carbonsäureäthylester (59)



0,11 g (3 mmol) 55 werden auf 20 ml konz. Ammoniak (25%) ge-

streut und über Nacht gerührt; dabei tritt Lösung ein. Diese wird mit HCl angesäuert und der entstehende Niederschlag abgesaugt. Umkristallisation aus Äthanol/Chloroform ergibt gelbe Kristalle vom Schmp. 178° , Ausbeute: 0,1 g (90%).

$C_{15}H_{19}NO_7$ (325,3)

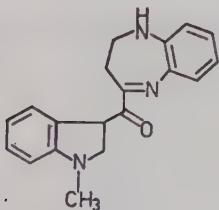
UV: 365 nm

IR: 3340, 3200, 1730, 1665, 1600 (breit) cm^{-1}

NMR: δ 8,7(1H, breites s, D_2O); 8,5(1H, breites s, D_2O); 6,5(1H, d, $J=2Hz$); 6,1(1H, d, $J=2Hz$); 4,2(6H, 2q, $J=7Hz$); 1,3(9H, 2t, $J=7Hz$).

MS: $m/e = 326(7)$; $325(36, M^+)$; $297(13)$; $281(43)$; $280(49)$; $254(30)$; $235(46)$; $208(71)$; $167(46)$; $149(100)$; $138(26)$; $71(23)$; $69(33)$; $57(26)$; $43(32)$.

49. (2,3-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl)-(1-methyl-indolin-3-yl)-keton (62)



Eine Lösung von 1,6 g (3 mmol) 43 in 50 ml des Gemisches aus

Dioxan/Äthanol/Tetrahydrofuran (2:2:1) wird unter Kühlung mit 1,1 g (30 mmol) Natriumborhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der ungelöste Teil wird abfiltriert und das Filtrat mit Eis und 3N HCl bis zur leicht sauren Reaktion versetzt. Dann wird die Lösung mit NaOH alkalisiert und der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 230⁰, Ausbeute: 0,1 g (12,5%).

$C_{19}H_{19}N_3O$ (305,4)

Ber. C 74,73 H 6,27 N 13,76

Gef. C 73,74 H 6,02 N 13,48

UV (EtOH): 210, 247 nm

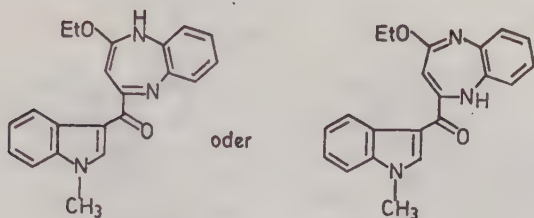
(KOH): 247 nm

IR: 3370, 3000-2900, 1690, 1610 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 6,5-7,8(8H,m); 4,3-4,5(1H,m); 2,7-3,8(8H,m); 1,8-2,3(2H,m).

MS: m/e = 306(51); 305(71, M^+); 276(47); 160(93); 159(96); 158(61); 157(58); 147(59); 146(63); 145(70); 133(58); 132(100); 131(63); 119(56); 118(58).

50. (2-Äthoxy-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl)-(1-methylindol-3-yl)-keton oder (4-Äthoxy-1H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-(1-methylindol-3-yl)-keton (66)



1,03 g (5 mmol) 42 werden in 20 ml Diäthylamin und 20 ml Äthanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten erhält man gelbe Kristalle, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 173°, Ausbeute: 0,77 g (45%).

$C_{21}H_{19}N_3O_2$

(345,4)

Ber.

C 73,04 H 5,51 N 12,17

Gef.

C 73,47 H 5,99 N 13,28

UV (EtOH):

209 mit Sch bei 235–255, 320 nm

(KOH):

228, 246, 320 nm

IR:

3400, 1705, 1620, 1605 cm^{-1}

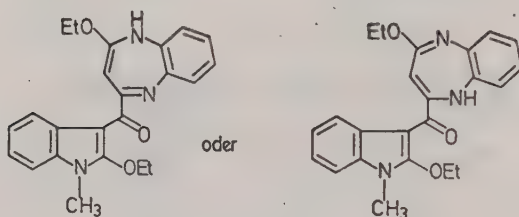
NMR:

δ 8,4(1H,s); 8,1–8,39(1H,m); 7,2–7,8(8H,m);
6,45(1H,s); 4,3(2H,q,J=6Hz); 3,9(3H,s);
1,3(3H,t,J=6Hz).

MS:

m/e = 346(59); 345(100, M^+); 328(89); 300
(48); 290(69); 158(94); 139(52); 130(81);
111(45); 102(70); 76(43).

51. (2-Äthoxy-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl)-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-keton oder (4-Äthoxy-1H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-keton (67)



Herstellung analog 66. Gelbe Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 192°, Ausbeute: 53%

$C_{23}H_{23}N_3O_3$ (389,5)

Ber. C 70,95 H 5,91 N 10,80

Gef. C 70,61 H 5,56 N 10,87

UV (EtOH): 211, 246, 311 nm

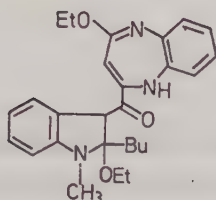
(KOH): 225, 244 (Sch), 315, 386 nm

IR: 3200 (breit), 1620, 1600 cm^{-1}

NMR: δ 7,8-8,2 (1H,m); 7,0-7,75 (8H,m); 5,6 (1H,s); 4,39 und 4,35 (4H,2q,J=7Hz); 3,75 (3H,s); 1,4 und 1,35 (6H,2t).

MS: m/e = 390(22); 389(74, M^+); 202(100); 174(92); 157(15); 129(12); 115(11); 75(8).

52. (4-Äthoxy-1H-1,5-benzodiazepin-2-yl)-(2-äthoxy-2-butyl-1-methylindolin-3-yl)-keton (69)



1,17 g (3 mmol) 43 werden unter Stickstoff in absol. Äther suspendiert und bei -60° mit 3 ml 20%iger n-Butyllithiumlösung ($\approx 6,5$ mmol Butyllithium) versetzt. Man läßt langsam (über Nacht) auf Raumtemperatur kommen. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eis gegossen und vorsichtig mit Essigsäure neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform ausgeschüttelt, dann das Chloroform abgedampft. Aus dem Rückstand scheiden sich nach einigen Tagen farblose Kristalle ab, die nach Anschütteln mit Äther abgesaugt werden. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 124° , Ausbeute: 0,06 g (4,5%).

$C_{27}H_{33}N_3O_3$ (447,6)

Ber. C 72,4 H 7,43 N 9,39

Gef. C 72,63 H 6,55 N 9,53

UV (EtOH): 216 mit Sch bei 260 - 280 nm

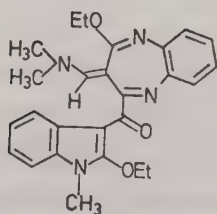
(KOH): 226 mit Sch bei 260 - 280 nm

IR: 3380, 2860-2960, 1660, 1570 cm^{-1}

NMR: δ 6,8-7,8 (9H, m); 5,8 (1H, s, D_2O); 3,59-4,4 (8H, davon bei 4,2, q, $J=7Hz$ und 3,59, 3H, s);

MS: 2,35-3,2(6H,m); 1,5 und 1,0(9H,t,J=7Hz)
 m/e = 448(16); 447(38,M⁺); 391(35); 363
 (70); 260(100); 232(20); 204(9); 174(25);
 133(22).

53. (4-Äthoxy-3-dimethylaminomethylen-3H-1,5-benzo-
diazepin-2-yl)-(2-äthoxy-1-methylindol-3-yl)-keton (70)



1,16 g (3 mmol) 43 werden mit 3 g (17 mmol) Bis-dimethyl-
 amino-tert.-butyloxy-methan und 20 ml Dimethoxyäthan 12 h
 unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels
 wird der Rückstand mit Äther versetzt und der Niederschlag
 abgesaugt. Gelbe Blättchen (aus Äthanol mit etwas Chloro-
 form) vom Schmp. 190⁰, Ausbeute: 1 g (78%).

C₂₆H₂₈N₄O₃ (444,5)
 Ber. C 70,25 H 6,35 N 12,60
 Gef. C 69,88 H 6,00 N 12,62
 UV (EtOH): 209, 304 nm
 (HCl): 306, 395 (Sch) nm
 IR: 3000, 1640, 1610 (Sch) cm⁻¹

NMR: δ 7,9-8,2(1H,m); 7,0-7,4(7H,m); 6,8(1H,s);
4,4 und 3,95(4H,2q,J=7Hz); 3,6(3H,s);
2,85(6H,s); 1,4 und 1,35(6H,2t,J=7Hz).

MS: m/e = 445(97); 444(100,M⁺); 415(14);
399(10); 387(18); 372(64); 340(41);
242(63); 214(20); 202(100); 174(97);
42(16).

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) H.-D.STACHEL, Chem.Ber. 96, 1088 (1963)
- 2) H.-D.STACHEL, Arch.Pharmaz. 296,337 (1963)
- 3) S.M.McELVAIN und G.R.KAY,jr.,J.Amer.chem.Soc. 78
6068 (1956)
- 4) H.-D.STACHEL, Chem.Ber. 93, 756 (1960)
- 5) F.WILLERS, Dissertation, München, 1971
- 6) G.PAPENBERG, Dissertation, München, 1971
- 7) W.J.HOULIHAN,W.A.REMERS,R.K.BROWN, Indoles Part One,
Wiley Interscience, New York, 1972
- 8) M.E.SPEETER und W.C.ANTHONY, J.Amer.chem.Soc. 76,
6208 (1954)
- 9) M.S.KARASCH und H.C.BROWN, J.Amer.chem.Soc. 64, 321 (1940)
- 10) E.M.TANNER, Spectrochim.Acta 9, 282 (1957)
- 11) F.MILLICH und E.J.BECKER, J.org.Chemistry 23, 1096 (1958)
- 12) J.A.BALLANTINE,C.B.BARRET,R.J.S.BEER,B.G.BOGGIANO,
S.EARDLEY,B.E.JENNINGS und A.ROBINSON, J.chem.Soc.
1957, 2227
- 13) J.SZMUSKOVICZ, J.Amer.chem.Soc. 82, 1180 (1960)
- 14) J.THESING, Chem.Ber. 87, 507 (1954)
- 15) S.P.HIREMATH und R.S.HOSMANE, Advan.Heterocycl.Chem.
15, 277 (1973)
- 16) W.A.REMERS,J.Amer.chem.Soc. 86, 4608 (1964)
- 17) S.A.MONTI, J.org.Chemistry 31, 2671 (1966)
- 18) T.J.BATTERHAM, NMR-Spectra of Simple Heterocycles,
John Wiley & Sons, New York, 1973, S.250
- 19) S.M.McELVAIN und D.KUNDIGER, J.Amer.chem.Soc. 64,
254 (1942)
- 20) R.HUISGEN,L.A.FEILER und P.OTTO, Chem.Ber. 102, 3405 (1969)

- 21) G.ISAKSSON, J.SANGSTRÖM und J.WENNERBECK, Tetrahedron Letters (London) 1967, 2233
- 22) H.-D.STACHEL, Chem.Ber. 93, 1059 (1960)
- 22a) H.-D.STACHEL, Arch.Pharmaz. 296, 89 (1963)
- 23) R.GOMPPER und R.KUNZ, Chem.Ber. 98, 1391 (1965)
- 24) T.HINO, Int.J.Sulf.Chem. B 7, 217 (1972)
- 25) T.HINO, M.NAKAGAWA und S.AKABASHI, J.C.S., Chem.Comm. 1967, 656
- 26) BEILSTEINS HANDBUCH der ORG.CHEM., J.Springer Verl., Berlin 1929, Bd. 12, 1048
- 27) H.-D.STACHEL, Chem.Ber. 95, 2172 (1962)
- 28) R.N.CASTLE, Pyridazines, John Wiley & Sons, New York, 1973
- 29) K.EICHENBERGER, R.ROMETSCH und J.DRUEY, Helv.chim.Acta 39, 1755 (1956)
- 30) G.LEANDRI, A.MANGINI, F.MONTANARI und R.PASSERINI, Gazz.chim.ital. 85, 769 (1955)
- 31) H.OGURA, S.SUGIMOTO, H.IGETA und T.TSUCHIYA, J.Heterocycl.Chem. 8, 391 (1971)
- 32) A.N.KOST und J.J.GRANDBERG, Advan.Heterocycl.Chem. 6, 355 (1966) und dort zitierte Literatur
- 33) F.D.POPP und A.C.NOBLE, Advan.Heterocycl.Chem. 8 52 (1967)
- 34) J.A.MOORE und E.MITCHELL, Heterocycl.Compounds 9, 313 (1967)
- 35) D.LLOYD und H.P.CLEGHORN, Advan.Heterocycl.Chem. 17, 27 (1974) und dort zitierte Literatur
- 36) J.THIELE und G.STEIMMIG, Ber.dtsch.Chem.Ges. 40, 955 (1907)
- 37) A.MANN SCHRECK, G.RISSMANN, F.VÖGTLE und D.WILD, Chem.Ber. 100, 335 (1967)
- 38) HOUBEN-WEYL-MÜLLER, Methoden der organischen Chemie, Bd VII/4, G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1968 S. 395
- 39) H.-D.STACHEL, Chem.Ber. 95, 2172 (1962)

- 40) D.E.AMES, R.E.BOWMAN, D.D.EVANS und W.A.JONES, J.chem.Soc. 1956, 1984
- 41) R.B.ORDER, H.G.LINDWALL, J.org.Chemistry 10, 128 (1945)
- 42) R.C.BLUME und H.G.LINDWALL, J.org.Chemistry, 11, 185 (1946)
- 43) R.MAJIMA und M.KOTAKE, Chem.Ber. 58, 2037 (1925)
- 44) J.SZMUSKOVICZ, J.org.Chemistry 27, 515 (1962)
- 45) A.HAJOS, Komplexe Hydride, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, S.427
- 46) B.ROBINSON, Chem.Reviews 69, 795 (1969)
- 47) P.L.JULIAN und H.C.PRINZY, J.Amer.chem.Soc. 71, 3206 (1949)
- 48) D.J.BROWN, R.F.EVANS, T.J.BATTERHAM, The Pyrimidines Suppl.I, Wiley-Interscience, New York, 1970, S.241
- 49) L.J.BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chem. Konstitution, Steinkopf Verlag, Darmstadt, 1966, S.192
- 50) J.O.HALFORD und R.M.FITCH, J.Amer.chem.Soc. 85, 3354 (1963)
- 51) B.J.WAKEFIELD, The Chemistry of Organolithium Compounds, Pergamon Press, Oxford, 1974
- 52) H.M.BARNES, D.KUNDIGER und S.M.McELVAIN, J.Amer.chem.Soc. 62, 1281 (1940)
- 53) S.M.McELVAIN und H.BURKETT, J.Amer.chem.Soc. 64, 1831 (1942)
- 54) S.M.McELVAIN, Chem.Reviews 45, 453 (1949)
- 55) K.T.POTTS, H.R.BURTON und S.K.ROY, J.org.Chemistry 31, 265 (1966)
- 56) R.GOMPPER und W.TÖPFL, Chem.Ber. 95, 2871 (1962)
- 57) K.YAMADA, H.NAKATA und Y.HIRATA, Bull.chem.Soc.Jap. 33, 1298 (1960)
- 58) S.F.MASON, J.chem.Soc. 1957, 4874
- 59) C.WANG, J.Heterocycl.Chem. 7, 389 (1970)
- 60) J.CHMILEWSKA, J.CIESLAK, K.GORCZYNSKA, B.KONTNIK und K.PITAKOWSKA, Tetrahedron (London) 4, 36 (1958)

- 61) M.HAAS, Dissertation, München, 1974
- 62) H.W.MOORE, H.R.SHELDEN, D.W.DETERS und R.J.WIKKOLEN,
J.Amer.chem.Soc. 92, 1675 (1970)
- 63) M.JUNGKENN, Dissertation, München, 1973
- 65) K.BODENDORF und A.WALK, Arch.Pharmaz. 294, 484 (1961)
- 66) V.PREY, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1219 (1941); 75, 350 (1942)
- 67) J.SZMUSKOVICZ, J.org.Chemistry 27, 511 (1962)
- 68) J.SZMUSKOVICZ, J.org.Chemistry 27, 1582 (1962)
- 69) K.ZIEGLER und H.G.GELLERT, Liebigs Ann.Chem. 567,
195 (1950)
- 70) H.GILMANN und R.H.KIRBY, J.Amer.chem.Soc. 55, 1265 (1933)
- 71) H.GILMANN und R.H.KIRBY, J.Amer.chem.Soc. 63, 2046 (1941)
- 72) D.A.SHIRLEY und P.A.ROUSSEL, J.Amer.chem.Soc. 75,
375 (1953)
- 73) F.HUNZIKER, F.KUNZLE, O.SCHINDLER und J.SCHMUTZ,
Helv.chim.Acta 47, 1163 (1964)
- 74) F.HUNZIKER, F.KUNZLE und J.SCHMUTZ, Helv.chim.Acta 49,
244 (1966)
- 75) M.WEISSENFELS, U.THUST und M.MÜHLSTÄDT, J.prakt.Chemie
[4] 20, 117 (1963)
- 76) M.WEISSENFELS, Z.Chem. 4, 458 (1954)
- 77) H.-D.STACHEL, Arch.Pharmaz. 296, 89 (1963)
- 78) S.M.McELVAIN und D.KUNDIGER, J.Amer.Soc.Chem. 64,
254 (1942)
- 79) F.LINGENS und J.LANGE, Liebigs Ann.Chem. 738, 46 (1970)
- 80) G.M.RUBOTTOM und J.C.CHABALA, Synthesis, 10, 566 (1972)
- 81) H.PLIENINGER und D.WILD, Chem.Ber. 99, 3070 (1966)
- 82) B.B.CORSON, R.A.DODGE, S.A.HARRIS und R.K.HAZEN,
Org.Syntheses, Coll.Vol. I, 241
- 83) S.M.McELVAIN und D.KUNDIGER, Org.Syntheses, Coll.Vol.III,
506

- 84) HOUBEN-WEYL-MÜLLER, Methoden der organischen Chemie,
Bd VIII, G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1952 S.702
- 85) H.LECHNER und J.HOFMANN, Ber.dtsch.chem.Ges. 55, 912 (1922)
- 86) H.-D.STACHEL, Arch.Pharmaz. 296, 95 (1963)
- 87) W.G.ROBINSON und R.H.HOOK, J.Biol.Chem. 239,4257 (1964)
- 88) A.DEBERLY und J.BOURDAIS, Tetrahedron Letters (London)
1971, 3049
- 89) C.WIJNBERG und C.L.HABRAKEN, J.Heterocycl.Chem. 6,
545 (1969)
- 90) F.EIDEN und G.ĤEJA, Synthesis 1973, 148
- 91) R.R.RASTOGI,H.ILA und H.JUNJAPPA, J.C.S. Chem.Commun.
1975, 645
- 92) W.RIED und E.KÖNIG, Liebigs Ann.Chem. 755,24 (1972)
- 93) S.VEIBEL und J.I.NIELSEN,Chem.Ber. 99, 2709 (1966)

Lebenslauf

Wolfgang Breugst geboren am 10.2.1944 in Zweibrücken
als Sohn des Dipl.-Ing. Hans Breugst
und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Laub.
Verheiratet mit Irmgard Breugst,
geb. Huber seit April 1974

Schulbildung: Sept. 1950 - Juli 1954 Volksschule
in Neunkirchen/Saar
Sept. 1954 - Okt. 1954 Realgymnasium
in Neunkirchen/Saar
Nov. 1954 - Juli 1961 Hum.Gymn. in
Amberg
Sept. 1961 - April 1962 Hum.Gymn. in
München-Pasing
Mai 1962 - Juli 1964 Theresien-Gymn.
in München

Reifeprüfung: Juni 1964 in München

Wehrdienst: Okt. 1964 - Sept. 1965

Praktikantenzeit: Okt. 1965 - Sept. 1966, Apotheke der
Klinischen Universitätsanstalten,
München, Dr. H.Hohner
Okt. 1966 - Sept. 1967, St.Vitus-Apo-
theke, Gilching, Dr. H.Forster

Pharmazeutische
Vorprüfung: 25. Sept. 1967 in München

Studium der Pharmazie: WS 67/68 - WS 70/71 an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Pharmazeutische

Prüfung: Mai 1971 in München

Kandidatenzeit: Juni 1971 -Okt. 1971 St.Vitus-Apo-
theke, Gilching, F.Hartmann

Promotion: Seit Nov. 1971 unter Anleitung von
Prof.Dr.H.-D.Stachel

Verwalter einer wissen-
schaftlichen Assistenten-
stelle:

Seit Mai 1972

